

## Laboratório de Modelagem de Macromoléculas: complexação entre DNA e moléculas de surfactantes

Milene Ribeiro Bueno<sup>1</sup>; Alexandre Diehl<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – milenebueno25@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [diehl@ufpel.edu.br](mailto:diehl@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas duas décadas grande esforço foi dedicado à compreensão de sistemas dominados por interações do tipo Coulomb. Além da motivação puramente acadêmica, uma vez que tais sistemas diferem radicalmente do análogo cujos componentes são neutros, sua estreita relação com a biologia e as inúmeras aplicações tecnológicas envolvidas justificam o esforço dispendido. Um exemplo bem representativo são as misturas de polieletrólitos e surfactantes, como é o caso da solução composta de moléculas de DNA (um tipo de polieletrólito), lipídios e surfactantes catiônicos. É conhecido experimentalmente que para algumas concentrações de surfactantes ocorre a formação de complexos entre o DNA e os surfactantes. Este fenômeno é muito útil no projeto de um sistema de transmissão de informação genética para as células (liposomal genetic delivery systems), usado no tratamento de doenças genéticas. No tratamento genético, é importante encontrar uma forma de introduzir um gene composto de vários nucleotídeos para o interior de uma célula. O problema é que as membranas celulares são compostas de fosfolípidos que, em solução aquosa, ficam ionizados, adquirindo uma carga de mesmo sinal que o fragmento de DNA. Com isto, a repulsão eletrostática entre as cargas da membrana e do DNA evita a penetração de polinucleotídeos dentro da célula. Há algum tempo os estudos sobre agregação de macromoléculas a partir de uma formação espontânea de estruturas complexas unidas por interações moleculares vem sendo exploradas. E hoje podemos observar esta auto-organização com práticas de simulações computacionais a partir do pacote Gromacs. Trabalhando com uma mistura de DNA e surfactantes catiônicos podemos observar a interação hidrofóbica entre os monômeros neutros das caudas dos surfactantes sobre a conformação dos polieletrólitos (DNA). O desafio neste tipo de sistema é escrever um modelo capaz de capturar as interações microscópicas relevantes, já que na maioria das vezes temos interações que competem entre si (KUNN; DIEHL, 2007 e DIEHL; KUNN, 2009).

Uma alternativa interessante é oferecida pelos métodos computacionais, como é o caso da simulação através das técnicas de Monte Carlo e Dinâmica Molecular. Nestas técnicas, as dificuldades de caracterização das estruturas moleculares são atenuadas, uma vez que se imagina que o modelo microscópico utilizado é capaz de descrever a complexidade inerente nestes sistemas. O problema em geral é definir o modelo microscópico a ser utilizado. Para tanto, duas rotas são possíveis: usar modelos do tipo *coarse graining*, onde os detalhes microscópicos são reduzidos a poucos graus de liberdade, eliminando assim detalhes da interação entre os constituintes, ou os chamados modelos de todos átomos (do inglês, *all-atom models*). Nesta última abordagem, muito mais detalhada, o preço a ser pago é a alta complexidade e dificuldade de resolução mesmo de sistemas muito simples. Neste projeto de iniciação científica seguimos a primeira rota, usando modelos e técnicas do tipo *coarse graining*.

## 2. METODOLOGIA

A metodologia empregada envolveu a utilização da simulação computacional, a partir do uso do pacote GROMACS (acrônimo da expressão inglesa Groningen Machine for Chemical Simulation), desenvolvido pela Universidade de Groningen, Holanda (SPOEL et al., 2010). De forma geral, o pacote GROMACS foi concebido para executar uma simulação em Dinâmica Molecular, a partir da utilização de campos de força disponíveis na literatura. Numa etapa anterior do projeto, estudamos a estabilização de uma bicamada de moléculas de surfactantes. Nesta etapa, estamos interessados no estudo da formação de um complexo formado por uma cadeia de DNA e uma dada concentração de surfactante. O pacote GROMACS trabalha a partir da construção das estruturas básicas de simulação. No caso do DNA, utilizamos o campo de força Martini (ZAVADLAV et al., 2014), que é um campo de força do tipo *coarse graining* adequado para simulações de sistemas biomoleculares. As duas estruturas básicas da simulação estão mostradas na Figura 1.

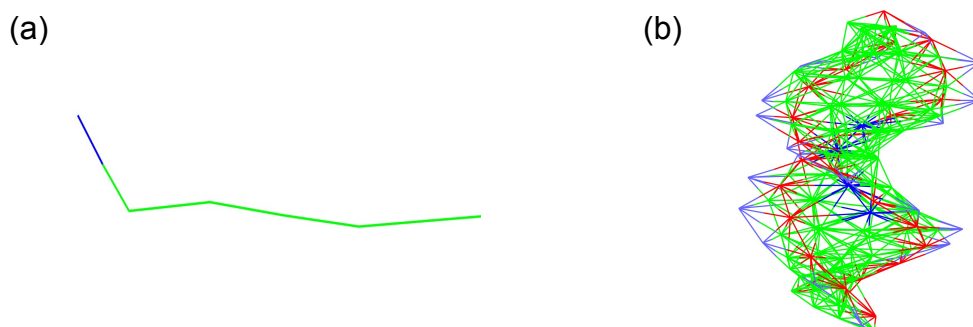


Figura 1: Estruturas básicas da simulação: (a) surfactante e (b) DNA.

Com este campo de força, iniciamos a simulação com a estabilização do DNA, em condições de vácuos. Em seguida, inserimos os íons de bromo e realizamos novamente o passo de estabilização no pacote GROMACS. Concluímos a simulação DNA-surfactante realizando os mesmos passos adicionando ao DNA e aos íons de bromo os surfactantes e o solvente, neste caso a água, e simulamos com densidades diferentes de surfactantes para podermos comparar entre si a formação dos complexos formados por moléculas de surfactante, ou micelas, e com o DNA.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo do sistema DNA-surfactante no pacote GROMACS permite que uma gama de propriedades possam ser obtidas de forma direta, tais como a composição, formato e estabilidade dos complexos. Para a formação das micelas, em princípio precisamos trabalhar em concentrações de surfactante acima da chamada concentração micelar crítica e na temperatura de Krafft ( $\pm 300$  K). Num primeiro momento não estamos preocupados com o controle desta concentração. Na Figura 2 apresentamos uma configuração típica de simulação, onde o DNA, as moléculas de surfactante, íons de bromo e moléculas de água estão presentes. As simulações foram realizadas para três concentrações de surfactantes (produzidas com 10, 30 e 50 moléculas de surfactante), numa caixa de simulação com  $229,65 \text{ nm}^3$  de volume e contendo uma molécula de DNA. Os íons de bromo

são definidos a partir do número de moléculas de surfactante usados. O solvente é introduzido usando 500 moléculas de água. O tempo total de simulação foi de 400.000 ps, com a temperatura fixada em 300 K.

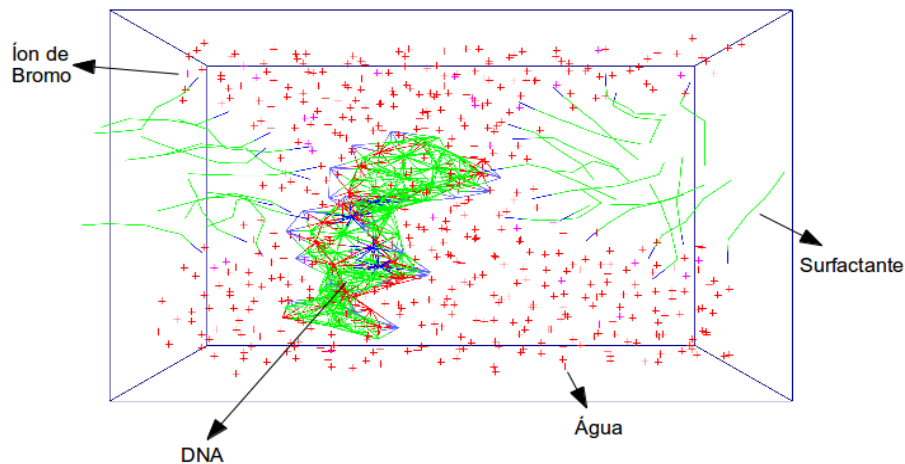


Figura 2: Caixa de simulação com o DNA, surfactantes, íons de bromo e água.

Nosso objetivo foi analisar a possibilidade de formação micelar dos surfactantes, mesmo na presença do DNA. Como o DNA é carregado negativamente, espera-se que os surfactantes catiônicos sejam atraídos para a cadeia de DNA. Com os números de moléculas de surfactante que estamos usando, os valores médios para cada concentração de surfactante são: 26,03 kg/m<sup>3</sup>, 78,09 kg/m<sup>3</sup> e 130,15 kg/m<sup>3</sup>, respectivamente. Na Figura 2 podemos observar que conforme aumentamos a densidade de surfactantes, aumentamos sua concentração em uma determinada região da caixa o que interpretamos como o início de uma formação micelar. O DNA na Figura 2 parece estar numa conformação mais estendida, o que interpretamos como uma ausência do complexo DNA-surfactante esperado.

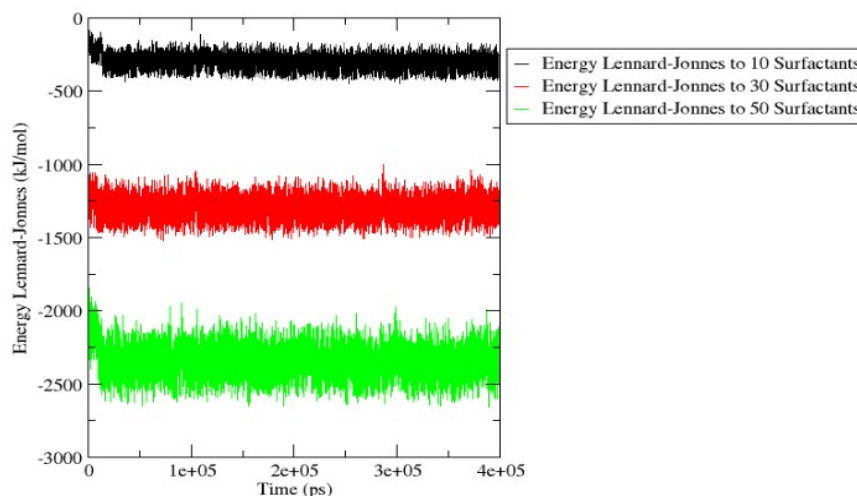


Figura 4: Energia de Lennard-Jones referente as caudas dos surfactantes.

A formação micelar também pode ser observada a partir da análise da energia de Lennard-Jones, uma vez que este tipo de interação é a forma como o

GROMACS trata a interação hidrofóbica presente nas caudas das moléculas de surfactantes. Na Figura 3 mostramos o comportamento desta energia com o tempo de simulação. Os valores médios obtidos foram -287,24 kJ/mol, 1293,03 kJ/mol e 2345,69 kJ/mol.

#### 4. CONCLUSÕES

Pelos resultados obtidos até o momento, concluímos que as concentrações de surfactantes que estamos usando estão muito altas, uma vez que as moléculas de surfactantes estão se estruturando na forma de micelas. Para observar a formação dos complexos formados pelo DNA e pelas moléculas de surfactantes precisamos reduzir a concentração destes (KUHN; DIEHL, 2007). Esta etapa será realizada durante o projeto de Mestrado, que deverá ser iniciado em Agosto de 2014.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DIEHL, A.; KUHN, P. S.. Effect of monovalent salt on the conformation of polyelectrolyte-surfactant complexes. **Physical Review E**, v. 79, p. 011805, 2009.

KUHN, P. S.; DIEHL, A. Flexible polyelectrolyte conformation in the presence of oppositely charged surfactants. **Phys. Rev. E**, v. 76, p. 041807, 2007.

ZAVADLAV, J.; MELO, M. N.; MARRINK, S. J.; PRAPROTNIK, M. Adaptive resolution simulation of an atomistic protein in MARTINI water. **J. Chem. Phys.**, v. 140, p. 054114, 2014.

SPOEL, D. V. D.; LINDAHL, E.; HESS, B.; KUTZNER, C.; BUUREN, A. R. V.; APOL, E.; MEULENHOF, P. J.; TIELEMAN, D. P.; SIJBERS, A. L. T. M.; FREENSTRA, K. A.; DRUNEN, R. V.; BERENDSEN, H. J. C. *Gromacs User Manual*, Version 4.0. Acessado desde outubro de 2010. Online. Disponível em: [www.gromacs.org](http://www.gromacs.org).