

USO DO PACOTE GROMACS NA DINÂMICA MOLECULAR DE ESTRUTURAS DE DNA

DÉBORA PIEGAS PAVANI¹; ROBSON DA SILVA OLIBONI²

¹*Instituto de Física e Matemática - IFM/UFPel – de.pavani@icloud.com*

²*Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - CCQFA/UFPel – rooliboni@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

Processos de transferência de carga e energia em estruturas de DNA têm atraído bastante atenção recentemente. A excitação do DNA por radiação ultravioleta (UV) e consequente transferência de energia entre bases está associada ao desenvolvimento de mutações carcinogênicas (MIDDLETON, 2009). A estrutura de DNA também pode apresentar transferência de carga nos estados fundamental e excitado, e cogita-se a utilização da estrutura como condutor de eletricidade em escala molecular (BRUINSMA, 2000). Compreender como a dinâmica molecular afeta a dinâmica de transferência de carga e energia é essencial para explorar estes processos.

O regime de transferência de carga no estado fundamental e excitado em moléculas de DNA ocorre em uma escala ultrarrápida, com o processo variando de femtossegundos (fs, 10^{-15} s) a nanossegundos (ns, 10^{-9} s). Além disso, efeitos de solvatação e de longo alcance são essenciais, já que a transferência de carga entre bases pode ocorrer em distâncias de até 40 Angstrons (\AA , 10^{-10} m) (BRUINSMA, 2000).

Neste trabalho, buscou-se descrever uma sequência de nucleotídeos como base para estudar a dinâmica da molécula de DNA. Inicialmente, estudou-se a dinâmica molecular no estado fundamental de uma sequência de nucleotídeos, considerando como DNA a sequência específica 5'-TAGAGTG-3', estrutura em que a absorção de luz já foi estudada experimentalmente (KELLEY, 1999). Este trabalho é considerado o primeiro passo para o estudo da dinâmica de estados excitados da molécula de DNA na escala ultrarrápida.

2. METODOLOGIA

As simulações foram baseadas em mecânica molecular, utilizando o pacote computacional Gromacs (BERENDSEN, 1995). As estruturas iniciais foram obtidas com o programa Avogadro (HANWELL, 2012). O DNA foi descrito pelo campo de força AMBER ff14SB (MAIER, 2015), e as moléculas de água com o campo de força TIP3P (JORGENSEN, 1983). De maneira geral, um sistema é descrito pelo campo de força AMBER através da equação

$$V^{\text{AMBER}} = K_b(b - b_0)^2 + K_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_n V_n [1 + \cos \phi_n] + 4 \epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] + k \frac{q_1 q_2}{r^2} ,$$

onde os três primeiros termos são termos ligantes, que descrevem a conformação da molécula, e os dois termos seguintes são não-ligantes, que descrevem a interação entre átomos na molécula e entre átomos de moléculas diferentes.

As simulações de dinâmica molecular com solvente foram realizadas com condições periódicas de contorno (PBC), utilizando o método *particle-mesh Ewald* (PME) para descrever as interações eletrostáticas. As simulações foram realizadas com um passo de tempo de 1 femtossegundo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente um dinucleotídeo, formado por guanina e citosina, foi utilizado para testar a estabilidade do campo de força e gerar os arquivos de parâmetros do campo de força para o Gromacs. A estrutura permaneceu rígida e estável, e o campo de força foi considerado adequado para descrever as bases nitrogenadas que compoem o DNA.

Após este teste preliminar, três modelos de uma estrutura de DNA foram descritos: no modelo (A), a estrutura de DNA foi descrita no vácuo; no modelo (B), o DNA foi envolto explicitamente por moléculas de água; e no modelo (C), com moléculas de água e contra-íons (íons sódio, Na^+) para balancear a carga negativa dos íons fosfato dos grupos laterais do DNA. Na Figura 1 está representada a estrutura de DNA otimizada de acordo com o modelo (A).

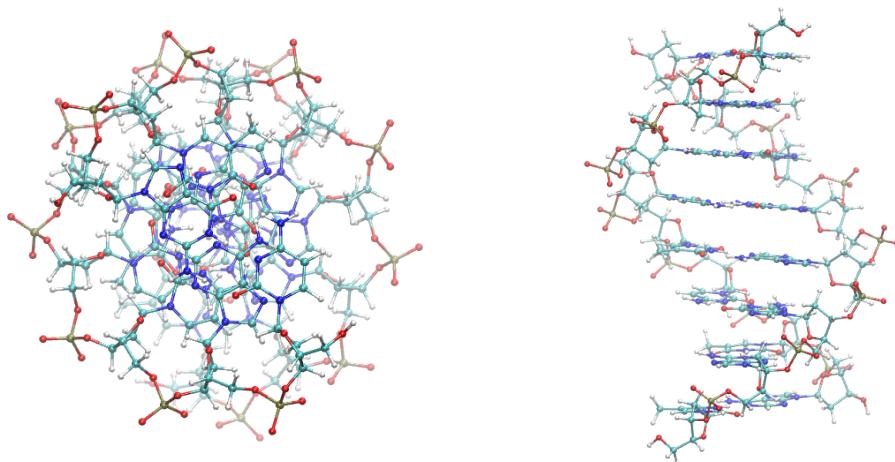


Figura 1. Estrutura de DNA otimizada no vácuo utilizando o campo de força AMBER ff14SB.

A descrição correta da estrutura de DNA exige um tratamento adequado dos termos eletrostáticos. Inicialmente, no modelo em vácuo, a energia eletrostática foi calculada utilizando um raio de corte, em que somente as interações dentro de um raio de corte pré-determinado são consideradas. Assim, com o modelo (A), testou-se a variação da energia e a estabilidade da estrutura em função do raio de corte (Figura 2).

Com um raio de corte pequeno (10 \AA), a interação repulsiva entre as cargas negativas não é considerada, e a estrutura permanece estável mesmo no vácuo. Quando aumenta-se o raio de corte para 18 \AA e 22 \AA , a estrutura secundária do DNA se desfaz, formando duas fitas separadas. A quantificação desta instabilidade da estrutura é demonstrada no desvio quadrático médio, em torno de $2,3 \text{ \AA}$ para a estrutura com raio de corte de 10 \AA e 15 \AA para a estrutura com raio de corte maior, de 22 \AA . Esse comportamento é esperado, já que o DNA em solução e em meio celular está envolto por moléculas de solvente e contra-íons, e não no vácuo.

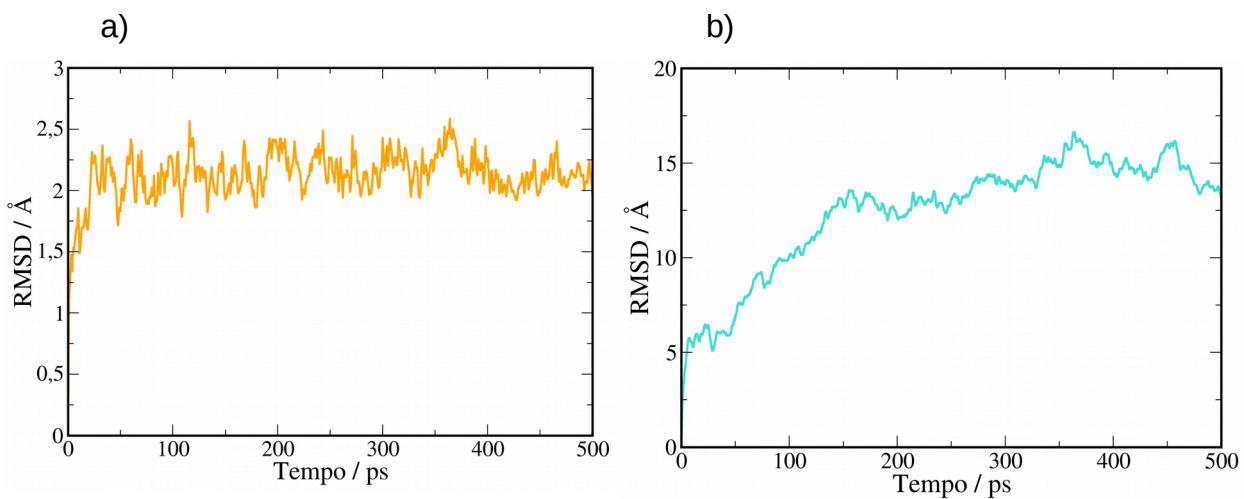


Figura 2. Desvio quadrático médio (RMSD) para as estruturas de DNA para o modelo (A) com raio de corte de 10 (a) e 22 Angstrons (b).

Adicionando-se moléculas de água ao sistema, a estrutura torna-se estável mesmo com raios de corte elevados (22 Å). O sistema no modelo (B) contém 3579 moléculas de água. No modelo (C), adicionou-se 13 íons de sódio para neutralizar a carga negativa, mantendo 3566 moléculas de água.

Na Figura 3, pode-se observar que a estrutura para o modelo (C) permanece estável após uma dinâmica molecular de 500 ps, com um desvio quadrático médio entre 1 e 2 Å. A energia do sistema também permaneceu constante durante a simulação, indicando que o campo de força utilizado para descrever o DNA, a água e o solvente (H_2O) mostrou-se adequado para as simulações.

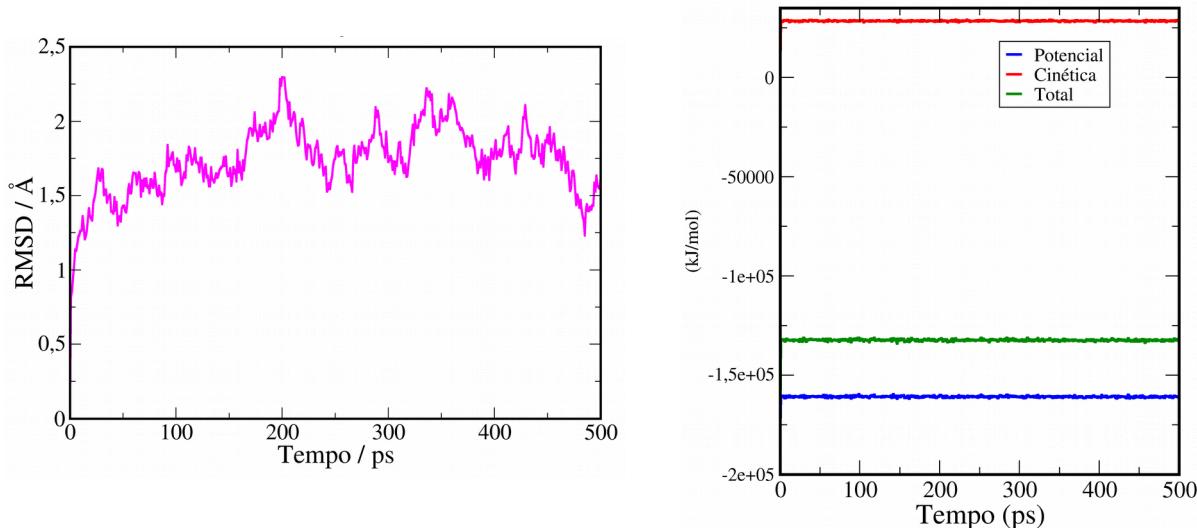


Figura 3. (a) Desvio quadrático médio (RMSD) para a estrutura de DNA no modelo (C). O valor baixo entre 1-2 Å indica que a estrutura permaneceu estável durante a simulação. (b) Energias cinética, potencial e total para a estrutura do modelo (C). As energias permaneceram constantes durante toda a simulação, indicando que o sistema é estável.

4. CONCLUSÕES

O campo de força ff14SB foi estável para descrever o DNA nos três modelos considerados. Observou-se que é importante tratar corretamente as interações eletrostáticas no sistema, assim como a inclusão de solvente contra-íons. O uso e treinamento em códigos computacionais como o Avogadro e Gromacs também foi importante para a implementação de uma linha de pesquisa em Química Teórica na UFPel. A descrição da dinâmica molecular foi a primeira etapa para o estudo de estados excitados e da dinâmica eletrônica de estruturas de DNA.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MIDDLETON, C. T.; HARPE, K. L.; SU, C.; LAW, Y. K.; CRESPO-HERNANDEZ, C. E.; KOHLER, B. DNA excited-state dynamics: From single bases to the double helix. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 60, p. 217-239, 2009.
- BRUINSMA, R.; GRÜNER, G.; D'ORSOGNA, M. R.; RUDNICK, J. Fluctuation-Facilitated charge migration along DNA. **Physical Review Letters**, v. 85, n. 20, p. 4393-4396, 2000.
- KELLEY, S. O.; BARTON, J. K. Electron transfer between bases in double helix DNA. **Science**, vol. 283, p. 375-381, 1999.
- BERENDSEN, H. J. C.; VAN DER SPOEL, D.; VAN DRUNEN, R. Gromacs: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. **Computer Physics Communications**, v. 91, n. 1, p. 43-56, 1995.
- HANWELL, M. D.; CURTIS, D. E.; LONIE, D. C.; VANDERMEERSCH, T.; ZUREK, E.; HUTCHISON, G. R. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, n. 17, p. 4-17, 2012.
- MAIER, J. A.; MARTINEZ, C.; KASAVAJHALA, K; WICKSTROM, L.; HAUSER, K. E.; SIMMERLING, C. Ff14sb: Improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99SB. **Journal of Chemical Theory and Computing**, v.11, n. 8, p. 3696-3713, 2015.
- JORGENSEN, W. L.; CHANDRASEKHAR, J.; MADURA, J. D. Comparison of simple potential functions for simulating water liquids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 79, n. 2, p. 926-935, 1983.