

# 1 Introdução

## 1.1. Introdução

Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) são compostos com anéis aromáticos fundidos (MOSS, 1998). São comumente originados da combustão incompleta de compostos de carbono (LAFLAMME; HITES, 1978).

Os HPAs indiretamente foram ligados com o aumento da incidência de câncer em 1775 (apud(BOSTRÖM et al., 2002)) por altas exposições a cinza que contem HPAs. 140 anos depois, os HPAs foram diretamente relacionados ao câncer (apud(BOSTRÖM et al., 2002)) por formação de tumores em coelhos com contato cutâneo aos materiais contendo misturas de HPAs.

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) tem associado os HPAs com o aumento de risco de câncer (AREY et al., 2010). Alguns HPAs são identificados como carcinogênicos porque seus metabólitos ligam-se covalentemente no ADN e proteínas, resultando em interferências da informação genética. Nem todos os HPAs são carcinogênicos, portanto é importante identificar quais HPAs podem apresentar potencial carcinogênico.

Os humanos podem ser expostos por inalação de ar contaminado com HPAs. Exposições no pulmão ocorrem tanto por HPAs no estado gasoso como pelo material particulado. Os HPAs maiores que o Benzo(a)pireno encontram-se completamente na fase do material particulado. Devido a sua lipofilicidade os HPAs se distribuem preferencialmente no surfactante pulmonar e na membrana celular. A lipofilicidade é o fator principal que determina a adsorção de compostos orgânicos através do surfactante pulmonar e da membrana celular. (BOSTRÖM et al., 2002).

As estimativas de risco são calculadas utilizando dados estatísticos de casos de câncer entre populações com diferentes exposições a HPAs ou com testes feitos em animais. As doses de HPAs utilizadas em animais causam o principal questionamento na utilização destas para estimar o aumento de risco de câncer ocasionado pela inalação dos HPAs (BOSTRÖM et al., 2002) por serem em outras escalas de concentração quando comparadas as exposições

normais a HPAs nos humanos. Benzo(a)pireno é injetado intraperitonealmente em concentrações de 10 ppm (LIKHACHEV et al., 1992), enquanto que nos níveis de exposição típicos para uma pessoa exposta, a concentração de HPAs carcinogênicos é de 0,345 ppb no tecido pulmonar (GOLDMAN et al., 2001).

Todas as membranas biológicas mantêm um certo padrão, uma bicamada contínua anfifílica, majoritariamente composta de fosfolipídios (LODISH, 2004). Elas têm propriedades semi-isotrópicas, sendo diferentes as propriedades no plano da membrana e na normal do plano da membrana. Tanto os lipídios como as proteínas e os outros componentes podem se difundir através do plano da membrana celular (SINGER; NICOLSON, 1972).

Normalmente só compostos pouco polares e de pequeno tamanho cruzam a membrana celular por livre difusão. Portanto, moléculas pequenas como gases, água, amônio e glicerol, por exemplo, podem cruzar a membrana por livre difusão. (SEYDEL; WIESE, 2002). Na difusão das moléculas a membrana deve ser considerada como uma terceira fase e deve ser considerado também o coeficiente de partição entre a membrana e as outras duas fases. A permeabilidade de uma molécula através da membrana celular depende principalmente da solubilidade da molécula na fase aquosa e da difusão dentro da membrana. Estes valores podem variar de  $10^2$  a  $10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$  (SEYDEL; WIESE, 2002).

Simulações moleculares têm revelado a dinâmica, estrutura e mecanismos de interação física de modelos simplificados de modelos de membrana celular (BENNETT; TIELEMAN, 2013). Sistemas onde as características dos fenômenos em questão não são facilmente acessíveis, como nas análises complexas de sistemas biológicos, a utilização da dinâmica molecular de modelos simplificados destes sistemas é uma boa alternativa. As simulações moleculares de modelos de membrana celular são tipicamente simulações de dinâmica molecular clássica. A dinâmica molecular pode ser usada para caracterizar a difusão de diferentes compostos e seu mecanismo de difusão.