

O efeito do uso do modelo de água correto no coeficiente de partição octanol-água do 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina calculado usando dinâmica molecular atomística: uma questão em aberto

Rayla Kelly Magalhães Costa¹, Lucas Miguel Pereira Souza¹, Rudielson Santos Silva¹, Felipe Rodrigues Souza², André Silva Pimentel^{2*}

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PG), ² Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PQ)

*Corresponding author: a_pimentel@puc-rio.br

Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, 22453-900 Brasil

Palavras Chave: Coeficiente de partição octanol-água, modelos de água e surfactantes pulmonares.

Introdução

1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina (DPPC) é um dos mais importantes componentes lipídicos zwitteriônicos encontrados em todos os organismos vivos¹. Sua estrutura consiste em uma cabeça hidrofílica com um grupo fosfato, um grupo colina e duas caudas hidrofóbicas de ácidos graxos, unidas por uma molécula de glicerol². Devido à sua estrutura, possui características anfífilas e surfactantes. O coeficiente de partição octanol-água ($\log K_{ow}$) é um dos principais parâmetros para estimar o destino ambiental e a biodisponibilidade³, no entanto, não temos conhecimento de que exista uma metodologia experimental desenvolvida especificamente para estimar o $\log K_{ow}$ de moléculas anfífilas até ao momento. O objetivo deste estudo é desenvolver uma metodologia para calcular o coeficiente de partição octanol-água de DPPC usando dinâmica molecular atomística e métodos alquímicos. Neste estudo serão utilizados os campos de força AMBER03 e CHARMM36, os modelos aquáticos SPC216, TIP3P, TIP4P, TIP5P, OPC3 e OPC4. Todos os cálculos são comparados com o resultado experimental de referência usando o método de agitação lenta obtido em nosso laboratório e publicado recentemente na literatura.²

Resultados e Discussão

Tabela 1. O $\log K_{ow}$ calculado nas ferramentas de bioinformáticas e o experimental obtido na literatura.

Ferramentas de bioinformática	$\log K_{ow}$
Molinspiration	6.38
SwissADME	13.54
PreADMET	10.02
FAF-drugs4	14.86
ALOGPS	5.39
rdkit	6.98
Valor experimental da literatura²	11.50 ± 1.43

Tabela 2. Energia livre de Gibbs (ΔG) e $\log K_{ow}$ utilizando integração termodinâmica com modelo atomístico e o campo de força AMBER03.

	ΔG (kCal mol ⁻¹)	$\log K_{ow}$ (teórico)
TIP3P	-20.0 ± 0.6	14.6 ± 0.6
TIP4P	-19.0 ± 0.6	13.9 ± 0.6
TIP5P	-30.2 ± 0.6	22.1 ± 0.5
SPC216	-21.5 ± 0.7	15.7 ± 0.7
OPC4	-10.4 ± 0.6	7.6 ± 0.6

Tabela 3: Energia livre de Gibbs de transferência de DPPC do octanol para a fase aquosa (ΔG) e o $\log K_{ow}$ utilizando amostragem guarda-chuva com modelo atomístico e o campo de força CHARMM36.

	TIP3P
ΔG (kCal mol ⁻¹)	27.03 ± 0.4
$\log K_{ow}$ (teórico)	20.01 ± 0.4

Conclusões

Os resultados das simulações de dinâmica molecular mostram que dependem da tensão superficial do modelo de água utilizado e a maioria dos modelos testados estão longe do valor experimental. Ainda estão sendo realizados estudos com águas OPC3 e OPC4 no campo de força CHARMM36. Os modelos mencionados acima foram desenvolvidos por Tempra *et al* e corrigem a tensão superficial.⁴

Agradecimentos

CAPES, FAPERJ, CNPq, PUC-RIO e INCT-FCx

¹ S. Leekumjorn, A. K. Sum. *Biophys J.* 90(11):3951–65 (2006)

² L. M. P. Souza, F. R. Souza, F. Reynaud, A. S. Pimentel. *J Mol Liq.* 319:114132 (2020).

³ G. Hodges, C. Eadsforth, B. Bossuyt, A. Bouvy, M. H. Enrici, M. Geurts, *et al.* *Environ Sci Eur.* 31(1):1–18 (2019).

⁴ C. Tempra, O. H. S. Ollila, M. Javanainen. *J Chem Theory Comput.* 18(3):1862–9 (2022).