

ESTUDOS DE DINÂMICA MOLECULAR DE SISTEMAS EM SOLUÇÃOMACÊDO, Rogério Ribeiro¹ (IC), FEDOCE LOPES, Juliana (PQ)¹¹Universidade Federal de Itajubá.**Palavras-chave:** dinâmica molecular, complexo inclusão química computacional, ciclodextrina.**Introdução**

Simulações de dinâmica molecular, principalmente no campo da biologia molecular e na descoberta de novas drogas tem recebido grande atenção nos últimos anos. Seus resultados são usados como meio para interpretar resultados experimentais, assim como para guiar tais trabalhos. Para tal, os resultados da dinâmica molecular são combinados com técnicas experimentais, como por exemplo, ressonância magnética nuclear, permitindo melhor compreensão do sistema estudado. (HOLLINGSWORTH; DROR, 2018)

A dinâmica molecular pode aplicada ao estudo de hospedeiros como excipientes, como as ciclodextrinas. Essas moléculas são capazes de formar uma ampla variedade de complexos de inclusão, o que contribui para superar algumas desvantagens de certos fármacos, por exemplo, a solubilidade. (MEIRA; SOARES; BONOMINI; LOPES *et al.*, 2018)

Metodologia

O arquivo da estrutura do cloridrato de selegelina (SEH) foi obtido no repositório do CCDC (Crystallographic Data Centre) sob o código FADBUH. A estrutura foi otimizada utilizando o software Gaussian 09 com DFT (funcional B3LYP) e a função de base 6-31g*. Juntamente com a estrutura otimizada da carboximetil-β-ciclodextrina (CMB) construiu-se a estrutura inicial para a dinâmica molecular que pode ser vista na Figura 1.

A dinâmica molecular foi executada utilizando o pacote Gromacs-2025 (ABRAHAM; MURTOLO; SCHULZ; PÁLL *et al.*, 2015), com o campo de força OPLS-AA (DODDA; CABEZA DE VACA; TIRADO-RIVES; JORGENSEN, 1996). O modelo de água empregado foi o SPC/E (BERENDSEN; GRIGERA; STRAATSMA, 1987). Os parâmetros da carboximetil-β-ciclodextrina (CMB) e do cloridrato de selegelina (SEH), compatíveis com o campo de OPLS-AA, foram gerados por meio da versão para PC da ferramenta web LigParGen

(DODDA; CABEZA DE VACA; TIRADO-RIVES; JORGENSEN, 2017).

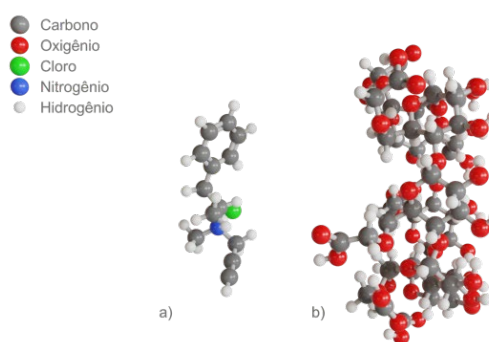


Figura 1. Visão lateral do posicionamento inicial das estruturas SEH (a) e CMB (b).

Duas simulações de dinâmica molecular foram realizadas. A primeira, nomeada MD00, partiu da estrutura inicial apresentada na Figura 1 e teve como objetivo avaliar a possibilidade de formação e a estrutura do complexo de inclusão entre o SEH e a CMB. A segunda simulação, nomeada, MD00_COMPLEXO_LIVRE, tem como ponto de partida o complexo resultante da MD00, no instante 57.360 ps (picosegundo) correspondente ao menor valor de energia potencial, conforme ilustrado na Figura 3. O objetivo desta segunda dinâmica molecular foi avaliar a estabilidade do complexo.

Ambas as simulações seguiram os seguintes passos: (1) minimização de energia (EM), (2) equilíbrio em ensemble NVT, (3) equilíbrio em ensemble NPT e (4) fase de produção. Para a minimização de energia, foi utilizado o método *steepest descent*, com número máximo de 100.000 passos. No equilíbrio NVT, adotou-se uma temperatura de referência de 298,15 K, com controle térmico realizado pelo termostato *velocity-rescale*, sendo o tempo de acoplamento (*tau-t*) de 0,1 ps. Para o equilíbrio NPT, utilizou-se uma pressão de

“Do conhecimento acadêmico à transformação sustentável: inovação com validação científica”

referência foi de 1 bar, com barostato de Parrinello-Rahman e tempo de acoplamento (τ_p) de 5,0 ps. Na fase de produção, mantiveram-se os parâmetros dos ensembles NVT e NPT.

Para ambas as simulações, os estágios de equilíbrio nos ensembles NVT e NPT foram executados com duração de 3ns e 10ns, respectivamente. A fase de produção da simulação md00 teve duração de 100ns, enquanto, na md00_complexo_livre, essa fase foi limitada a 20ns. A redução no tempo da segunda simulação justifica-se pelo fato de que o objetivo principal era apenas avaliar a estabilidade do complexo previamente formado.

Resultados e discussão

A presença do complexo entre a carboximetil- β -ciclodextrina e o cloridrato de selegelina na simulação md00, foi confirmada por meio da trajetória extraída. Essa evidência, entretanto, só é conclusiva se estiver associada a um valor de energia potencial. A evolução da energia potencial para a simulação citada é apresentada na Figura 2. O valor médio da energia potencial foi de aproximadamente $-160.215 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

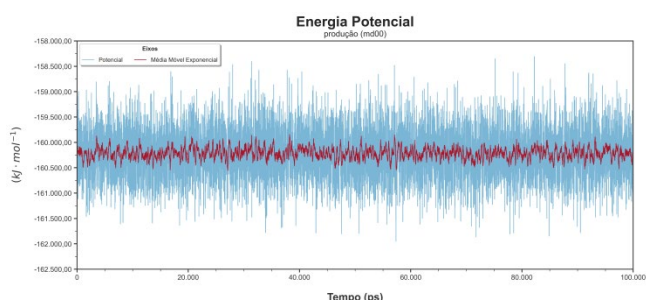


Figura 2. Evolução da energia potencial para a simulação md00

Em seguida, extraiu-se a estrutura do complexo referente ao instante, 57.560 ps da simulação em que se observa o menor valor de energia potencial. O valor encontrado foi de $-161.949,84 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. A Figura 3 ilustra tal estrutura.

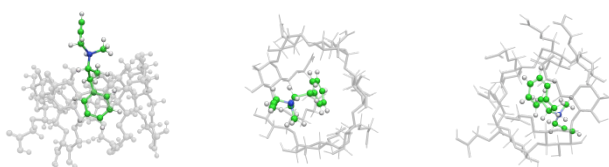


Figura 3. Estrutura do complexo obtido na simulação md00

A partir deste resultado, uma nova simulação de dinâmica molecular foi realizada com o intuito de avaliar a estabilidade do complexo formado. Os dados de energia potencial foram extraídos e não apresentaram significativas alterações. O resultado pode ser visto na Figura 4.

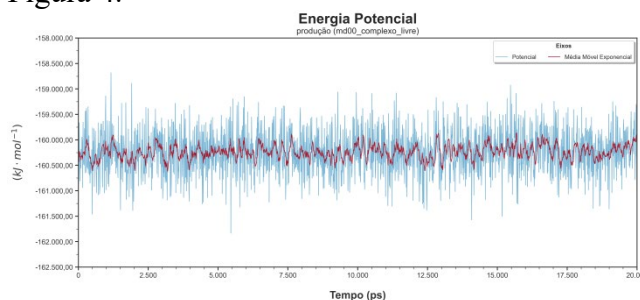


Figura 4. Evolução da energia potencial para a simulação md00_complexo_livre

Para uma verificação mais precisa da estabilidade do sistema, foi utilizado o parâmetro de RMSD ("root mean-square deviation"). O RMSD quantifica o grau de deslocamento estrutural ao longo do tempo, constituindo uma medida da variação conformacional. Na Figura 5 é apresentada a evolução deste parâmetro para o sistema (md00_complexo_livre).

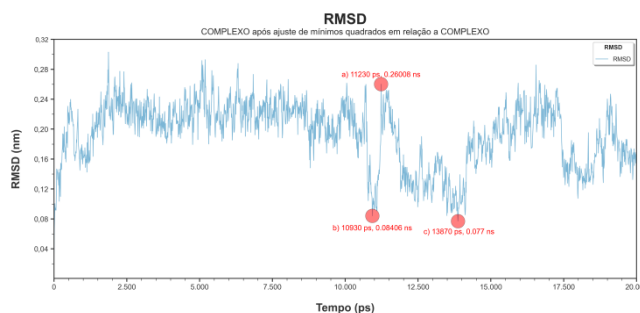


Figura 5. RMSD do sistema (md00_complexo_livre) com destaque para pontos de referência

A análise do gráfico revela pontos de grande alteração estrutural, que, em um primeiro momento poderiam ser interpretados como um problema. No entanto, ao analisar a trajetória em conjunto com o gráfico de RMSD, percebe-se que essas alterações estão relacionadas ao movimento global do complexo dentro da caixa de simulação, bem como à flexibilidade do grupo carboximetil que apresenta certo grau de liberdade de movimento. Essa interpretação é confirmada na Figura 6, que mostra as estruturas associadas aos pontos destacados na Figura 5.

“Do conhecimento acadêmico à transformação sustentável: inovação com validação científica”

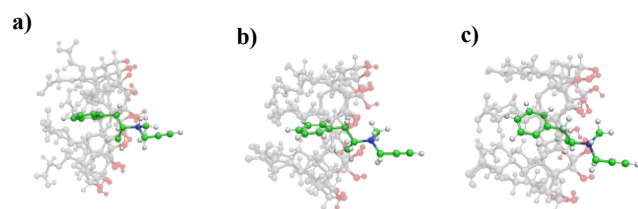


Figura 6. Estruturas destaque do gráfico de RMSD

Portanto, o complexo inicialmente formado apresentou estabilidade estrutural. Nesse sentido, a partir dos dados da energia potencial da dinâmica molecular nomeada como md00_complexo_livre, extraiu-se a estrutura que apresenta menor energia potencial, $-160.235 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, que pode ser vista na Figura 7.

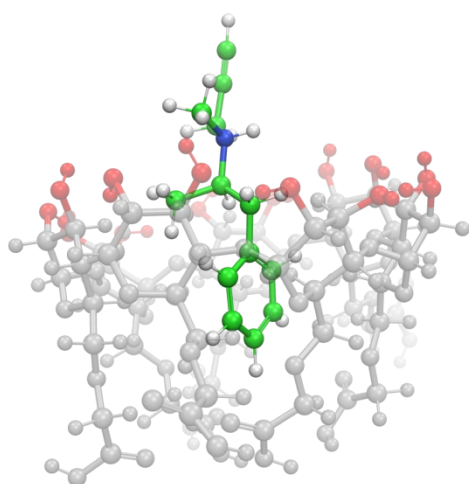


Figura 7. Complexo final entre carboximetil- β -ciclodextrina e o cloridrato de selegelina

Conclusões

Os resultados apresentam a possibilidade de formação de complexo de inclusão entre a carboximetil- β -ciclodextrina e o cloridrato de selegelina com estrutura final apresentada na Figura 7, com destaque para as hidroxilas secundárias.

Agradecimentos

Em especial, agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) pela bolsa de

estudo que me foi concedida para a realização deste trabalho.

Referências

- ABRAHAM, M. J.; MURTOLA, T.; SCHULZ, R.; PÁLL, S. *et al.* GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. **SoftwareX**, 1-2, p. 19-25, 01/09/2015 2015.
- BERENDSEN, H. J. C.; GRIGERA, J. R.; STRAATSMA, T. P. The missing term in effective pair potentials. **The Journal of Physical Chemistry**, 91, n. 24, p. 6269-6271, 01/11/1987 1987.
- DODDA, L. S.; CABEZA DE VACA, I.; TIRADO-RIVES, J.; JORGENSEN, W. L. Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. **Journal of the American Chemical Society**, 118, n. 45, p. 11225-11236, 13/11/1996 1996.
- DODDA, L. S.; CABEZA DE VACA, I.; TIRADO-RIVES, J.; JORGENSEN, W. L. LigParGen web server: an automatic OPLS-AA parameter generator for organic ligands. **Miscellaneous**, 45, n. W1, p. W331-W336, 2017.
- HOLLINGSWORTH, S. A.; DROR, R. O. Molecular Dynamics Simulation for All. **Neuron**, 99, n. 6, p. 1129-1143, 2018.
- MEIRA, L. H. R.; SOARES, G. A. B.; BONOMINI, H. I. M.; LOPES, J. F. *et al.* Thermodynamic compatibility between cyclodextrin supramolecular complexes and surfactant. **International Journal of Pharmaceutics**, 544, n. 1, p. 203-212, 2018/06/10/ 2018.