

Cálculo do coeficiente de partição octanol-água do colesterol através da dinâmica molecular

Francesca Fornasier,^{1*} Lucas M. P. Souza,¹ Felipe R. Souza,¹ and Andre S. Pimentel^{1*}

1. Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

*franc_ces_ca@hotmail.com; a_pimentel@puc-rio.br

O colesterol é um álcool policíclico de cadeia longa, geralmente considerado um esteróide, encontrado nas membranas celulares e transportado no plasma sanguíneo de todos os animais. É um componente essencial das membranas celulares dos mamíferos. O colesterol desempenha um papel central em muitos processos bioquímicos, papel estrutural nas membranas celulares, e também pode influenciar a dinâmica e função das proteínas da membrana. No entanto, o colesterol é mais conhecido pela sua associação com doenças cardiovasculares tais como arteriosclerose e hipercolesterolemia. Embora existam muitos modelos atomísticos de colesterol de boa qualidade utilizados em simulações moleculares, é bem conhecido que os modelos *coarse grained* do colesterol precisam ser aprimorados para fazer uma melhor descrição de sua lipofilicidade. O coeficiente de partição (LogP) do colesterol estimado é de 11,7 para o modelo atomístico, e de 15,2 a 15,5 para modelos de *coarse grained*. [1] Existem algumas previsões desse coeficiente utilizando ferramentas de bioinformática, [2] entretanto, os valores para essa propriedade variam de 7.02 a 9.8.

O objetivo deste trabalho foi ajustar a lipofilicidade de um modelo *coarse grained* do colesterol usando o coeficiente de partição octanol-água preditos como referência. A metodologia *umbrella sampling* foi realizada a fim de calcular a energia livre de Gibbs de transferência da molécula de colesterol da fase octanol para a fase aquosa. As simulações foram realizadas utilizando o pacote de programas Gromacs 5.0.6, com os parâmetros do campo de forças Martini, para octanol e água. A estrutura da molécula de Colesterol foi obtida em banco de dados digital, tendo sua topologia para o campo de força Martini gerada através do script Martinize. Em seguida, um sistema bifásico octanol/água foi preparado em uma caixa de dimensões 5x5x24 nm³, para o cálculo de energia livre pelo método *umbrella sampling*. A estrutura do Colesterol foi inserida na fase octanol, e transferida para a fase aquosa com espaçamentos de 0,2 nm em um tempo 100 ns. O potencial da força média foi calculado como uma função da distância entre o centro de massa da molécula de colesterol e o centro de massa da caixa de água usando o método de análise do histograma ponderado. As simulações de *umbrella sampling* foram executadas usando uma constante de força de 100 kJ mol⁻¹ nm⁻². A metodologia desenvolvida para a parametrização da molécula de colesterol foi satisfatória, visto que o valor de logP obtido através da dinâmica molecular foi de 8.72±0.06, que está em excelente acordo com os valores preditos pelas ferramentas de bioinformática disponíveis na literatura [2]. Portanto, a dinâmica molecular e a metodologia de amostragem utilizadas neste estudo foram capazes de fornecer satisfatoriamente um dado experimental inexistente na literatura para esta importante molécula.

Referências

1. M. N. Melo, H. I. Ingólfsson and S. J. Marrink, J. Chem. Phys., 2015, 143, 243152.
2. S. G. Machatha and S. H. Yalkowsky, Int. J. Pharm., 2005, 294, 185–192.

Agradecimentos: INCT de Fluidos Complexos (CNPq), ao CNPq pela bolsa de pesquisa.