



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

CAMPUS TUXTEPEC

Terra uberrima, mens aperta

Bøu Lo-tama, chí jí jú

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

T E S I S

Para obtener el título de:

MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

Título:

“Estudio del eriodictiol como ingrediente farmacéutico activo, en agua, en bicapa lipídica y su afinidad con la lisozima como proteína modelo transmembrana”

Presenta:

L.C.Q Martha Ferrer Guadalupe

Dr. Francisco Noé Mendoza
Ambrosio

Dr. José Alejandro Ramírez
UAM-Iztapalapa.

Director de tesis

Codirector de tesis

San Juan Bautista Tuxtepec Oaxaca, 2024



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

OFICIO	DEP/2024/527
ASUNTO	Autorización de impresión de tesis

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca, a 23 de octubre de 2024

M. EN C. HÉCTOR LÓPEZ ARJONA
VICE-RECTOR ACADÉMICO
UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

Sirva la presente para informarle que, el jurado evaluador del examen para obtener el grado de **Maestra en Ciencias Químicas** de la **C. Martha Ferrer Guadalupe**, con número de **Matrícula 22130022**, ha autorizado la impresión del manuscrito que lleva por título **“Estudio del eriodictiol como ingrediente farmacéutico activo, en agua, en bicapa lipídica y su afinidad con la lisozima como proteína modelo transmembrana”**, para su posterior presentación y defensa por el sustentante.

Agradezco su atención y quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente
terra uberrima, mens aperta
Bøu Lo-tama, chí jí jú

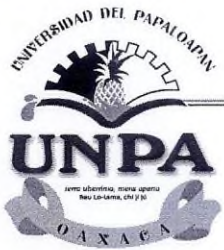


Dr. José Abad Zavaleta

Jefe de la División de Estudios de Posgrado



C.c.p. Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio – Director de tesis.
C.c.p. Dra. Karla Viridiana Castro Cerritos – Coordinadora de la Maestría en Ciencias Químicas.
C.c.p. M. E. Yesenia Barrientos Arenal – Jefa del Departamento de Servicios Escolares.
C.c.p. Archivo.



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

OFICIO	DEP/2024/528
ASUNTO	Jurado para examen de grado

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca, a 23 de octubre de 2024

C. MARTHA FERRER GUADALUPE
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

Por este medio le informo que el jurado de su examen para obtener el grado de **Maestra en Ciencias Químicas** estará integrado por los siguientes investigadores.

Profesor Investigador	Jurado de Examen
Dr. Jesús Carrillo Ahumada	Presidente
Dr. Paul Mauricio Sánchez Ocampo	Secretario
Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio	Vocal
Dra. María de Jesús Santa Gutiérrez Ponce	Primer Suplente
Dr. Francisco Daniel Díaz Coutiño	Segundo Suplente

Sin más por el momento, le envío saludos cordiales.

Atentamente
terra uberrima, mens aperta
Bøu Lo-tama, chí jí jú

Dr. José Abad Zavaleta
Jefe de la división de estudios
de posgrado.



M. en C. Héctor López Arjona
Vicerrector Académico
Vo. Bo.



C.c.p. Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio – Director de tesis.
C.c.p. Dra. Karla Viridiana Castro Cerritos – Coordinadora de la Maestría en Ciencias Químicas.
C.c.p. M. E. Yesenia Barrientos Arenal – Jefa del Departamento de Servicios Escolares.
C.c.p. Archivo.

CAMPUS TUXTEPEC

C. Circuito central No. 200, Col. Parque Industrial.
C.P. 38301, Tuxtepec, Oax.
Tel. 01(287)8759240

www.unpa.edu.mx

CAMPUS LOMA BONITA

Av. Ferrocarril S/N, Ciudad universitaria.
C.P. 68400, Loma Bonita, Oax.
Tel. 01(281)8729230

P R E F A C I O

La elaboración de esta tesis se presenta como parte de los requisitos para obtener el grado académico de la Maestría en Ciencias Químicas, de la Universidad del Papaloapan *campus* Tuxtepec y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta universidad ni en ninguna otra.

Dicha tesis contiene los resultados obtenidos en la investigación realizada durante el periodo comprendido de octubre 2022 a septiembre 2024 en el laboratorio de Química Teórica de dicha universidad.

Esta investigación estuvo bajo la dirección del Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio, profesor investigador adscrito a la misma universidad y la codirección del Dr. José Reyes Alejandro Ramírez, profesor investigador adscrito a la Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa.

Martha Ferrer Guadalupe

Noviembre, 2024

A G R A D E C I M I E N T O S

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por el apoyo económico otorgado para la realización de mis estudios de Maestría.

Al Dr. Francisco Noé y al Dr. José Alejandro, por la orientación y conocimientos brindados en el transcurso de este proyecto.

A Javier Duarte, por formar parte del equipo de trabajo y colaborar en las reuniones del proyecto.

Dedicatoria

A mi familia y especialmente a mi padre Zeferino por impulsarme a continuar con cada proyecto de mi vida.

A Noé M. M, mi novio, por ser mi mayor motivación y mi más grande admirador, por confiar en mí y aplaudir cada uno de mis pasos.

Índice de contenido

ABREVIATURAS	14
RESUMEN	15
ABSTRACT	16
1. INTRODUCCIÓN	17
2. MARCO TEÓRICO	19
2.1 Dinámica de partículas disipativas, DPD	19
2.1.1 Ecuaciones del movimiento	21
2.1.2 Multibody DPD, MDPD	24
2.1.3 Sumas de Ewald y distribuciones de cargas	25
2.1.4 Algoritmos de integración de movimiento	26
2.1.5 Unidades reducidas	26
2.2 Propiedades fisicoquímicas	27
2.2.1 Tensión superficial	27
2.2.2 Perfil de densidad	28
2.2.4 Radio de giro, R_g	29
2.2.5 Raíz de la desviación cuadrática media, RMSD	30
2.2.6 Función de distribución radial, FDR	30

3. ANTECEDENTES	31
3.1 Parametrización DPD	31
3.2 Bicapa lipídica DPD	32
3.3 Obtención de la tensión superficial usando Multibody DPD	33
3.4 Parametrización DPD de grupos funcionales	34
3.5 Función de la bicapa lipídica	36
3.6 Campo de fuerzas genérico para proteínas	37
3.7 Ingrediente farmacéutico activo, IFA.	39
4. JUSTIFICACIÓN	41
5. HIPÓTESIS	42
6. OBJETIVO	43
6.1 Objetivo General.....	43
6.2 Objetivos específicos	43
7. METODOLOGÍA DE LA SIMULACIÓN	44
7.1 Programas necesarios para el desarrollo del trabajo.....	44
7.2 Modelo de agua, MDPD	44
7.3 Modelo de agua, DPD.....	45
7.4 Parametrización del eriodictiol y solvatación.....	46
7.5 Formación de la bicapa lipídica	48
7.6 Construcción de la proteína	49

7.6.1 Construcción del péptido 1L4X, α -Hélice	49
7.6.2 Construcción de la lisozima	50
7.7 Construcción del sistema completo	50
8. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	51
8.1 Caso de estudio, modelo de agua usando Multibody DPD en DL_meso	51
8.2 Solvatación del eriodictiol en agua.....	53
8.3 Estabilidad de la bicapa lipídica	54
8.4 Estabilidad de la bicapa lipídica con el eriodictiol	55
8.5 Estabilidad del péptido 1L4X, α -Hélice y la lisozima	57
8.6 Estabilidad del sistema completo.....	61
8.7 Publicación y divulgación.....	64
9. CONCLUSIONES.....	65
10. ANEXOS	66
10.1 Archivos de entrada – Modelo de agua DPD.....	66
10.2 Archivos de entrada – Eriodictiol en agua.....	69
10.3 Archivos de entrada – péptido 1L4X	71
10.4 Archivo CONTROL de entrada – Sistema completo	73
10.5 Constancia de asistencia al congreso	74
10.6 Artículo científico	75
11. REFERENCIAS	88

Índice de Figuras

Figura 1. Escalas de longitud y tiempo y sus correspondientes métodos computacionales [7] ...	17
Figura 2. Diseño del sistema de estudio; bicapa, proteína, molécula con actividad biológica, agua. [11]	18
Figura 3. Representación en esferas DPD de un fluido simple, agua [elaboración propia].	19
Figura 4. a) Celda de simulación en la dirección con cada componente del sistema.....	28
Figura 5. a) Representación esquemática del significado del radio de giro.	29
Figura 6. Comportamiento de la función de distribución radial correspondiente a dos sistemas distintos, líquido y gas [elaboración propia].	30
Figura 7. Fosfolípido simulado y su mapeo en esferas DPD [35].....	31
Figura 8. a) Simulación de una bicapa que contiene 3321 anfífilos HC ₆ , b) Simulación del mismo sistema desde otra perspectiva. [36]	32
Figura 9. Perfil de densidad correspondiente a la bicapa lipídica en equilibrio.....	32
Figura 10. Caja de simulación con 1000 partículas DPD, cada esfera DPD contiene 3 moléculas de agua [37].	33
Figura 11. a) perfil de densidad del agua obtenido usando la metodología multibody DPD (MDPD).....	33
Figura 12. Representación SSIP de las esferas DPD usadas por Lavagnini.	34
Figura 13. Rol de la bicapa lipídica en el reconocimiento molecular	36
Figura 14. Agrupación de los aminoácidos en esferas DPD [40].....	37
Figura 15. Estructura química del Eriodictiol	39

Figura 16. Modelo de agua DPD [elaboración propia]	45
Figura 17. Agrupación del eriodictiol en esferas DPD, a) estructura molecular del eriodictiol, b) asignación de grupos, c) esferas DPD	46
Figura 18. Representación en esferas del anfífilo formador de bicapa [elaboración propia]	48
Figura 19. Agrupación en esferas DPD del péptido 1L4X.....	49
Figura 20. a) caja de simulación del comportamiento liquido-vapor usando el modelo de agua MDPD, b) perfil de densidad del sistema, c) FDR del comportamiento líquido	51
Figura 21. Molécula de eriodictiol agrupada en 7 esferas DPD.....	53
Figura 22. a) Estabilidad del sistema eriodictiol-agua	53
Figura 23. a) Formación de la bicapa lipídica, estado inicial y final, b) perfil de densidad del sistema	54
Figura 24. Sistema bicapa-agua-flavonoide, a) estado inicial, b) estado final	55
Figura 25. Perfil de densidad en unidades reales.	56
Figura 26. Estructura de la alfa hélice obtenida de la simulación DPD	57
Figura 27. Caja de simulación del péptido 1L4X, la hélice está formada por la cadena principal de los aminoácidos, las esferas color rosa simulan el agua.....	57
Figura 28. a) Gráfica de la conservación de la temperatura (T) a lo largo de la simulación, b) radio de giro de la estructura helicoidal del péptido 1L4X.....	58
Figura 29. Lisozima en agua, sistema neutralizado con iones de Cl ⁻ los cuales se representan en esferas verdes, a) estado inicial, b) estado final y en equilibrio.	59
Figura 30. a) Temperatura del sistema agua-lisozima, b) Radio de giro de la lisozima en agua.	60

Figura 31. Lisozima en la bicapa usando los parámetros originales, el círculo rojo, indica la estructura de la lisozima en la interfase.....	61
Figura 32. a) Sistema completo con la proteína atravesando la bicapa, b) perfil de densidad de los componentes del sistema.	62
Figura 33. Aumento en la región del eriodictiol presente en el sistema completo.....	63
Figura 34. Perfil de densidad del eriodictiol en la bicapa con proteína y sin proteína.....	63

Índice de Tablas

Tabla 1. Comparación entre la metodología atomística y la metodología DPD.	20
Tabla 2. Parámetros de interacción para.....	32
Tabla 3. Parámetros a_{ij} de las fuerzas conservativas, valores para todas las posibles combinaciones de esferas de la Figura 12.	35
Tabla 4. Interacciones de enlaces y ángulos de los aminoácidos.	38
Tabla 5. Resultado de las propiedades estudiadas del eriodictiol (Parámetros de Datawarrior)..	40
Tabla 6. Parámetros de Lipinski para la molécula de Eriodictiol.....	40
Tabla 7. Parámetros DPD para el flavonoide y el agua.....	47
Tabla 8. Ángulos de enlace y diedro para las esferas del eriodictiol.....	47
Tabla 9. Parámetros de interacción del modelo de bicapa lipídica.....	48
Tabla 10. Detalles del sistema 1L4X simulado usando la descripción atomística y DPD.	49
Tabla 11. Interacciones electrostáticas entre la bicapa y el eriodictiol.....	50
Tabla 12. Modificación de los parámetros de interacción.....	61

ABREVIATURAS

DM: Dinámica molecular

DPD: Dinámica de partículas disipativas

CG: grano grueso (*coarse-graining*)

IFA: ingrediente farmacéutico activo

NVT: número de partículas, volumen y temperatura constante

μm: micrómetro

nm: nanómetro

ns: nanosegundos

ms: milisegundos

RESUMEN

En el presente trabajo se realizaron simulaciones mesoscópicas usando la metodología de dinámica de partículas disipativas (DPD) con el paquete de simulación DL_MESO (versión 2.7, 2022), para investigar y comprender cómo el eriodictiol (un ingrediente farmacéutico activo, IFA, de baja solubilidad con actividad biológica relacionada al cáncer de colon) interactúa con la lisozima, una enzima que se usa aquí como una proteína modelo que atraviesa la membrana celular.

En todas las simulaciones se consideró el uso del ensamble NVT, es decir, en el sistema se mantuvo constante el número de partículas, el volumen y la temperatura.

La simulación dinámica de este sistema propone la obtención de resultados y el análisis de sistemas complejos en tiempos muy cortos y con un costo computacional mínimo, usando el método DPD.

ABSTRACT

In this work, we use Dissipative Particle Dynamics (DPD) simulation method, with the DL_MESO simulation package (version 2.7, 2022), to investigate and understand how eriodictyol, a low-solubility active pharmaceutical ingredient with biological activity in the Wnt- β -catenin signalling pathway related to colon cancer, interacts with lysozyme, an enzyme used here as an embedded protein in lipid bilayer.

In all simulations, the use of the NVT assembly was considered, that is the number of particles in the system, the volume and the temperature were kept constant.

The dynamics simulation of this system proposes the obtaining of results and the analysis of complex systems in very short times and with a minimum computational cost, using the DPD method.

1. INTRODUCCIÓN

La célula tiene tres partes básicas; núcleo, citoplasma y membrana plasmática, esta última se compone de una bicapa lipídica que limita a la célula [1] y cuyo rol fundamental es actuar como una barrera para el paso de moléculas y iones dentro y fuera de la célula, así como permitir el paso selectivo de determinadas sustancias [2]. Existen diversos estudios computacionales que permiten describir, representar y simular estos mecanismos de transporte al interior de la membrana, uno de ellos es la dinámica molecular, DM [3,4].

Uno de los métodos de DM consiste en incluir un modelo atómico, mientras que una segunda ruta consiste en el uso de una metodología mesoscópica o de grano grueso (*coarse grained*, CG) [5] tal como la dinámica de partículas disipativas, DPD [6], la aplicación de estos métodos computacionales depende de la escala de longitud y tiempo, así como del tamaño del sistema a estudiar. La Figura 1, muestra las diferentes escalas de diversos métodos computacionales [7].

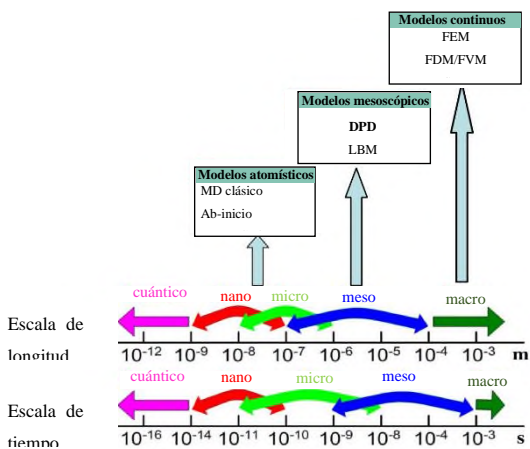


Figura 1. Diferentes escalas de longitud y tiempo y sus correspondientes métodos computacionales [7]

Las simulaciones de DM usando un modelo atómico desarrollan un papel importante en el diseño o estudio de propiedades físicas o químicas de un sistema, sin embargo, tiene ciertas restricciones para dominios espaciales mesoscópico, computacionalmente puede ser muy costoso y su aplicación se limita a situaciones en las que el número de átomos es pequeño [8].

Algunos sistemas que se ven afectados por este problema son las disoluciones, los sistemas anfifílicos, sistemas biológicos, suspensiones celulares, entre otros.

Para evitar estas limitaciones en los últimos años se han propuesto nuevos métodos centrados en enfoques de grano grueso que dan lugar a sistemas de baja dimensionalidad aptos para cálculos rápidos en estudios de simulación de sistemas simples y complejos [9].

Por lo que en este estudio se propone el uso de la metodología de dinámica de partículas disipativas (DPD), un método mesoscópico, (Figura 1) [10] que permite; simular y obtener propiedades de sistemas complejos, tales como los sistemas biológicos, la Figura 2 [11] muestra la representación general del sistema que se pretende simular.

El método usado en este estudio describe grupos de partículas que interactúan moviéndose juntas, sujetas a potenciales repulsivos suaves [7].

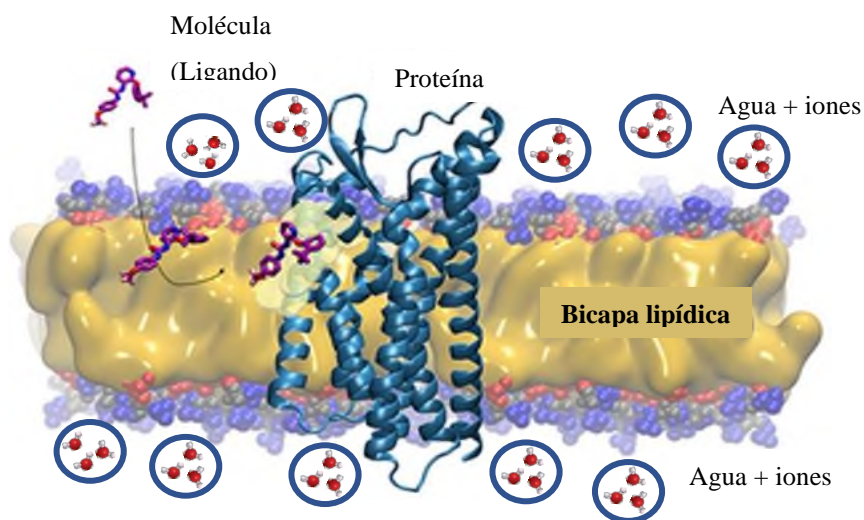


Figura 2. Diseño del sistema de estudio; bicapa, proteína, molécula con actividad biológica, agua. [11]

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Dinámica de partículas disipativas, DPD

El método DPD fue introducido en 1992 por Hoogerbrugge [12] y Koelman [13] quienes representaron un nuevo esquema de simulación basado en partículas para simular fenómenos hidrodinámicos de fluidos isotérmicos, computacionalmente el método era mucho más rápido que la dinámica molecular y al mismo tiempo mucho más flexible que otras metodologías.

La metodología DPD consiste en agrupar átomos o moléculas individuales en esferas o partículas DPD (Figura 3), reduciendo el número de centros de fuerza asociados al costo computacional [14], dicho método se basa en la representación de modelos de grano grueso (*coarse-graining, CG*) del sistema en lugar de una representación atomística [15], específicamente el método describe la interacción de *clusters* de moléculas sujetos a potenciales repulsivos suaves.

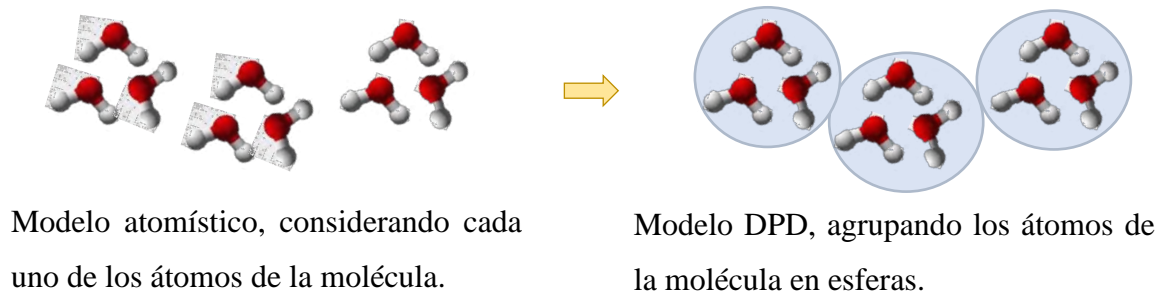


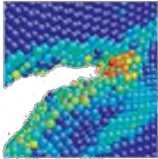
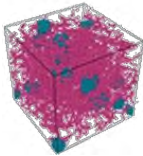
Figura 3. Representación en esferas DPD de un fluido simple, agua [elaboración propia].

La escala mesoscópica es una escala de longitud y tiempo en donde se puede describir de forma comprensible las propiedades de un sistema sin considerar el comportamiento individual de los átomos, esta escala se encuentra típicamente en el intervalo entre 10 nm - 1 μ m, en escala de longitud y entre 10 ns - 1ms, en escala de tiempo. DPD es una metodología capaz de trabajar bajo estos intervalos de tiempo y longitud.

Esta metodología facilita las simulaciones de sistemas complejos, tales como los sistemas biológicos en lapsos de tiempos mayores, con un trabajo computacional reducido al eliminar algunos grados de libertad [16]. La Tabla 1 muestra una comparación entre ambas metodologías, DM y DPD.

Una de las limitaciones es que los parámetros necesarios para describir las interacciones no covalentes entre cada una de las esferas DPD no están totalmente establecidos o parametrizados. Así pues, uno de los aspectos más importantes es hallar los parámetros de grano grueso que permitan modelizar las propiedades físicas de manera eficiente [17].

Tabla 1. Comparación entre la metodología atomística y la metodología DPD de grano grueso.

DM/DPD	Escala Temporal y espacial	Costo computacional	Precisión y aplicaciones
<p>DM Atomística DM</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada átomo o molécula individual se modela explícitamente • La escala de tiempo típicamente está dada en el orden de femtosegundos por paso de integración • Requiere un gran número de pasos de tiempo, haciéndolo computacionalmente intensiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere gran capacidad de cómputo debido a la necesidad de calcular las interacciones, átomo por átomo • Las simulaciones requieren semanas o meses de cálculo en supercomputadoras para alcanzar escalas de tiempo significativas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor precisión a nivel atómico, por lo que es adecuada para el estudio detallado de interacciones moleculares y reacciones químicas.
<p>DPD Grano grueso DPD</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Modela grupos de átomos o moléculas, lo que reduce significativamente el número de partículas • La escala temporal típicamente se encuentra en el rango de picosegundos a nanosegundos por paso de integración. 	<ul style="list-style-type: none"> • Al reducir significativamente el número de partículas se reduce el costo computacional • Permite explorar fenómenos a escalas de tiempo más largas, tomando poco tiempo humano, en horas o días de simulación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos precisa debido a la naturaleza de las esferas, pero más adecuada para estudiar fenómenos a largo plazo y sistemas de mayor tamaño o complejos como: polímeros, sistemas coloidales, proteínas, dinámica de fluidos complejos.

2.1.1 Ecuaciones del movimiento

Un sistema en DPD consiste en un conjunto de N partículas que interactúan entre sí y cuya evolución en el tiempo sigue las ecuaciones del movimiento de Newton [18], cada partícula está caracterizada por su vector de posición r_i y momento p_i , con masa m_i , donde i representa a una partícula de entre todas. Por convención se considera que todas las partículas tienen la misma masa, tal que $m_i = m$. La velocidad de cada partícula se representa como v_i , dicha velocidad se encuentra involucrada en el momento lineal, representado como $p_i = mv_i$. La dinámica de un sistema DPD puede ser descrita por el siguiente conjunto de ecuaciones.

$$v_i = \frac{dr_i}{dt} \quad \text{Ec. 1}$$

$$f_i = \frac{dp_i}{dt} \quad \text{Ec. 2}$$

Donde f_i es la fuerza total sobre una partícula i . Esta fuerza total está dada por la contribución de tres tipos de fuerzas, fuerza conservativa, disipativa y aleatoria. La fuerza conservativa es la que da la identidad química al sistema, por su parte la fuerza disipativa y aleatoria, juntas constituyen un termostato que mantiene la temperatura media del sistema.

$$f_i = \sum_{i \neq j} [F_{ij}^C + F_{ij}^D + F_{ij}^R] \quad \text{Ec. 3}$$

- **Fuerza conservativa:**

El primer término F_{ij}^C es la fuerza conservativa, derivada de un potencial de interacción por pares de la forma: [6]

$$(r_{ij}) = \begin{cases} \frac{a_{ij}}{2} (1 - r_{ij})^2 & \text{si } r_{ij} \leq 1 \\ 0 & \text{si } r_{ij} > 1 \end{cases} \quad \text{Ec. 4}$$

Donde $r_{ij} = |r_{ij}|$ es la distancia entre la partícula i y la partícula j , $r_{ij} = r_i - r_j$ y a_{ij} es el parámetro que modula la intensidad de la interacción, que puede tomar valores distintos cuando $i \neq j$, si se trata de un sistema multicomponente. Por lo que la fuerza conservativa se puede obtener fácilmente usando la siguiente ecuación.

$$F^C(r_{ij}) = a_{ij}\omega^C(r_{ij})\hat{r}_{ij} \quad \text{Ec. 5}$$

- **Fuerza disipativa**

El segundo término F_{ij}^D corresponde a la fuerza de fricción que depende de las posiciones y de las velocidades relativas de las partículas y se representa por la siguiente ecuación

$$F^D(r_{ij}, v_{ij}) = -\gamma\omega^D(r_{ij})(\hat{r}_{ij} \cdot v_{ij})\hat{r}_{ij} \quad \text{Ec. 6}$$

Donde $v_{ij} = v_i - v_j$ y representa la velocidad relativa entre las partículas i y j , \hat{r}_{ij} es un vector unitario en dirección del vector r_{ij} , γ representa el coeficiente que controla la intensidad de la fuerza de fricción entre partículas DPD y $\omega^D(r_{ij})$ es la función de peso que describe la variación del coeficiente de fricción con la distancia [19].

- **Fuerza aleatoria**

Esta fuerza se asocia con el movimiento Browniano y se denota por la siguiente ecuación.

$$F^R(r_{ij}, \varepsilon_{ij}) = \sigma\omega^R(r_{ij})\varepsilon_{ij}\hat{r}_{ij} \quad \text{Ec. 7}$$

Donde σ determina la magnitud de la fuerza aleatoria entre pares de partículas, ε_{ij} es una variable aleatoria con una distribución gaussiana, mientras que $\omega^R(r_{ij})$ describe la variación de la fuerza aleatoria con la distancia y, \hat{r}_{ij} es un vector unitario en dirección del vector r_{ij} .

Las fuerzas disipativas y aleatorias se relacionan a través del teorema de fluctuación-disipación [20]

$$(\sigma^2 = 2\gamma k_B T) \quad \text{Ec. 8}$$

generando de forma natural la distribución canónica (número constante de partículas N , volumen V y temperatura T), k_B es la constante de Boltzmaan.

En DPD las fuerzas conservativas consisten en una interacción repulsiva de corto alcance, que modela la naturaleza blanda de las partículas DPD neutras. Las interacciones electrostáticas son fuerzas conservativas de largo alcance que deben considerarse para incluir los fenómenos electrostáticos. El método que se propone para calcular dichas interacciones consiste en una combinación de distribuciones de carga en partículas DPD y la técnica de las sumas de Ewald [21].

En la metodología DPD es posible considerar interacciones intramoleculares e intermoleculares, dando origen al campo de fuerza DPD, existen varias formas funcionales para el potencial de enlace, de ángulo y diedros, a continuación, se muestra un ejemplo para cada uno.

Los términos intramoleculares que se consideran son los enlaces entre pares de partículas modelados por la siguiente ecuación, donde k_B es una constante de fuerza del resorte, r_{ij} es la distancia entre dos esferas, r_0 corresponde a la longitud de enlace de equilibrio.

$$U_{enlaces} = \frac{k_B}{2} (r_{ij} - r_0)^2 \quad \text{Ec. 9}$$

Mientras que los ángulos de enlace entre cada tres partículas se definen como la Ec. 10, k_θ es la constante de fuerza angular, θ_{ijk} es el ángulo formado entre tres partículas enlazadas y θ_0 es el ángulo de enlace de equilibrio.

$$U_{ángulos} = \frac{k_\theta}{2} (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 \quad \text{Ec. 10}$$

Para mantener la torción o simular los ángulos diedros entre cuatro esferas DPD, se utiliza un potencial armónico, k_ϕ corresponde a la constante de fuerza diedra, ϕ_{ijkl} , es el ángulo diedro formado entre cuatro esferas DPD y ϕ_0 es el ángulo diedro de enlace de equilibrio:

$$U_{diedro} = \frac{k_\phi}{2} (\phi_{ijkl} - \phi_0)^2 \quad \text{Ec. 11}$$

2.1.2 *Multibody* DPD, MDPD

La metodología de muchos cuerpos o también llamada *Multibody* DPD permite realizar simulaciones interfaciales líquido-vapor [22] y obtener propiedades fisicoquímicas como la tensión superficial [23].

En la metodología estándar DPD las partículas interactúan con la fuerza definida en la Ec. 3, sin embargo, en el método MDPD la fuerza conservativa, no solo depende de la separación entre partículas, sino también de la densidad local de las partículas [24], por lo tanto, la fuerza conservativa resultante se expresa como:

$$F^C(r_{ij}) = a_{ij}\omega^C(r_{ij})\hat{r}_{ij} + b_{ij}[\bar{\rho}_i + \bar{\rho}_j]\omega^D(r_{ij})\hat{r}_{ij} \quad \text{Ec. 12}$$

Dónde el primer término representa una interacción atractiva ($a_{ij} < 0$) y el segundo término de muchos cuerpos indica una interacción repulsiva ($b_{ij} > 0$).

La función de peso $\omega^D(r_{ij})$ se elige como:

$$\omega^D(r_{ij}) = \begin{cases} 1 - \frac{r_{ij}}{r_d} & \text{si } r_{ij} < r_d \\ 0 & \text{si } r_{ij} > r_d \end{cases} \quad \text{Ec. 13}$$

r_d se define como el rango de la interacción repulsiva de muchos cuerpos $r_d < r_c$, r_c es el radio de corte de la parte atractiva de la fuerza conservativa.

En la Ec. 12, $\bar{\rho}_i$ representa la densidad local media en la posición de la partícula i .

2.1.3 Sumas de Ewald y distribuciones de cargas

Para calcular las fuerzas electrostáticas en partículas DPD se puede realizar una combinación de distribución de carga sobre las partículas y la técnica de sumas de Ewald [21].

Se considera un conjunto con N partículas DPD, cada una con una carga parcial q_i en posiciones \mathbf{r}_i en una celda cúbica de tamaño L y volumen $V = L^3$, con carga total 0. Las cargas interactúan de acuerdo a la ley de Coulomb y la energía electrostática total para el sistema periódico está dada por la Ec. 14.

$$U(\mathbf{r}^N) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r} \sum_i \sum_{j>i} \sum_r \frac{q_i q_j}{|\mathbf{r}_{ij} + \mathbf{n}L|} \quad \text{Ec. 14}$$

Donde $\mathbf{n} = n_x, n_y, n_z$ y son números enteros, la variable ϵ_0 y ϵ_r , son constantes dieléctricas del vacío y del agua a temperatura ambiente, respectivamente.

Las interacciones electrostáticas entre dos partículas DPD se calculan tanto para las partículas unidas, como para las que no lo están, se utiliza la Ec. 15 para eliminar la divergencia a $r_{ij} = 0$ y evitar la formación de pares de iones, cuando la ecuación se integra en el espacio, la carga total es q . [21].

$$\rho(r_{ij}) = \frac{q}{\pi\lambda^3} e^{-2r/\lambda} \quad \text{Ec. 15}$$

Donde λ es la longitud de decaimiento de la carga. Esta función es una densidad de carga de tipo Sleater.

2.1.4 Algoritmos de integración de movimiento

Para resolver numéricamente las ecuaciones de movimiento para cada partícula del sistema es necesario el uso de algún algoritmo de integración numérica. En el contexto DPD el algoritmo empleado es una versión modificada del algoritmo de velocidades de Verlet [25] el cual se define por la siguiente ecuación.

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + \Delta t v_i(t) + \frac{1}{2} (\Delta t)^2 f_i(t)$$

$$\tilde{v}_i(t + \Delta t) = v_i(t) + \lambda \Delta t f_i(t)$$

$$f_i(t + \Delta t) = f_i(r(t + \Delta t), \tilde{v}_i(t + \Delta t))$$

Ec. 16

$$v_i(t + \Delta t) = v_i(t) + \frac{1}{2} \Delta t (f_i(t) + f_i(t + \Delta t))$$

Si la fuerza fuera independiente de la velocidad, el verdadero algoritmo de velocidades de Verlet se recuperaría para $\lambda = \frac{1}{2}$. Debido a que la fuerza sí depende de la velocidad, se hace una nueva predicción para la nueva velocidad y se denota como \tilde{v} y se corrige en el último paso.

En este algoritmo la fuerza se actualiza dos veces en lugar de una por interacción, sin embargo, la segunda actualización de la fuerza solo se realiza sobre la fuerza disipativa ya que esta depende de las velocidades, por lo tanto, el incremento del costo computacional es mínimo.

2.1.5 Unidades reducidas

En la dinámica molecular como en la mesoscópica se hace uso de unidades reducidas o adimensionales, con la finalidad de evitar el uso de cifras muy grandes o muy pequeñas y con ello reducir el error de cálculo al momento de obtener los resultados, otra razón del uso de estas unidades es expresar las propiedades en términos de las características del sistema [26].

2.2 Propiedades fisicoquímicas

El cálculo de las propiedades fisicoquímicas proporciona información útil acerca de los sistemas simulados, con ello se puede comprobar si el método reproduce propiedades experimentales ya reportadas o conocidas.

Por ejemplo, las simulaciones de bicapas de fosfolípidos se realizan en una celda periódica y está orientada perpendicular a uno de los ejes, por lo tanto, la densidad local de cada componente se mide en capas finas perpendiculares a un eje y el tensor de tensión se promedia localmente y en todo el sistema [27], este tensor conduce a la tensión superficial que se describe a continuación y se obtiene usando la Ec. 17.

2.2.1 Tensión superficial

La tensión superficial se debe a las fuerzas intermoleculares en la superficie del líquido, que tienden a atraer a las moléculas hacia el interior de este, generando una película o capa "elástica" en la superficie.

La tensión superficial de una interfaz plana utilizando la definición mecánica de la presión atómica [18] está dada por la siguiente ecuación:

$$\gamma = \frac{L_z}{2} \left[\langle P_{zz} \rangle - \frac{1}{2} (\langle P_{xx} \rangle + \langle P_{yy} \rangle) \right] \quad \text{Ec. 17}$$

Donde L_z es la longitud de la celda de simulación en la dirección más larga, el factor $\frac{1}{2}$ fuera de los corchetes considera las dos interfaces simétricas del sistema [28, 29].

2.2.2 Perfil de densidad

Esta propiedad se obtiene a partir de las siguientes ecuaciones

$$\langle \rho_i^*(z) \rangle = \frac{1}{nc} \sum_{j=1}^{nc} \sum_{i=1}^{nr} \rho_i^*(z) \quad \text{Ec. 18}$$

Donde se define a $\rho_i^*(x, y \text{ o } z)$ como el perfil de densidad en la dirección x (o en cualquiera de los ejes) en unidades reducidas y se denota por la siguiente ecuación

$$\rho_i^*(z) = \frac{M(z, z + \Delta z)}{A \Delta z} \quad \text{Ec. 19}$$

En esta ecuación A representa el área transversal $L_x L_y$, $M(z, z + \Delta z)$ es el número de moléculas entre z y $z + \Delta z$ con área transversal constante, Δz es el incremento constante en z , nc y nr son el número de configuraciones y el número de rebanadas respectivamente. La Figura 4 muestra la representación esquemática del perfil de densidad [30].

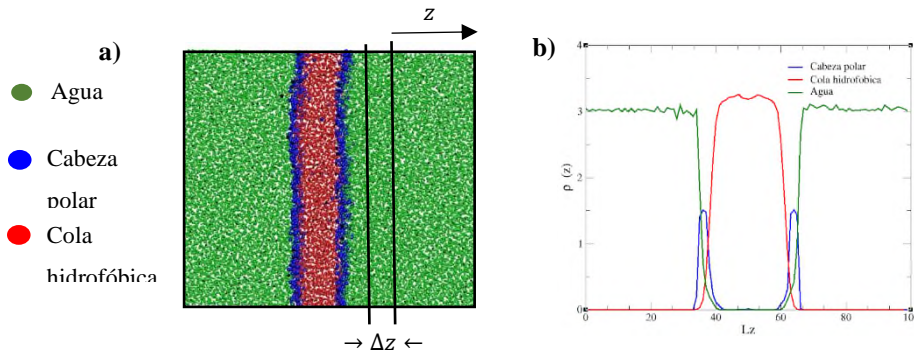


Figura 4. a) Celda de simulación en la dirección z , con cada componente del sistema, b) representación gráfica de los componentes del sistema en un perfil de densidad [elaboración propia].

La relación entre la densidad reducida y la densidad en unidades de g/cm^3 está dada por

$$\rho(z) = \rho^*(z) \frac{Mm}{N_A \sigma^3} \quad \text{Ec. 20}$$

Donde Mm es la masa molecular, N_A es el número de Avogadro y σ es el diámetro molecular de referencia.

2.2.4 Radio de giro, Rg

El radio de giro se define como la distancia que existe entre el centro de masas de una estructura al extremo más alejado de esta (Figura 5 a)). En el estudio de proteínas el radio de giro determina la capacidad del modelo DPD para mantener el nivel de compacidad de una estructura proteica próximo al de la estructura nativa, con respecto al tiempo de simulación [31]. Por ejemplo, entre más compacta esté la estructura, menor valor tendrá el radio de giro, tal como se muestra en la Figura 5 b) [32].

Esta propiedad está dada por la siguiente ecuación:

$$Rg(r_c) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (r_i - r_m)^2} \quad \text{Ec. 21}$$

Donde N representa el número de residuos de aminoácidos en la secuencia peptídica, r_m es el centro de masas de la cadena principal en el caso de las proteínas.

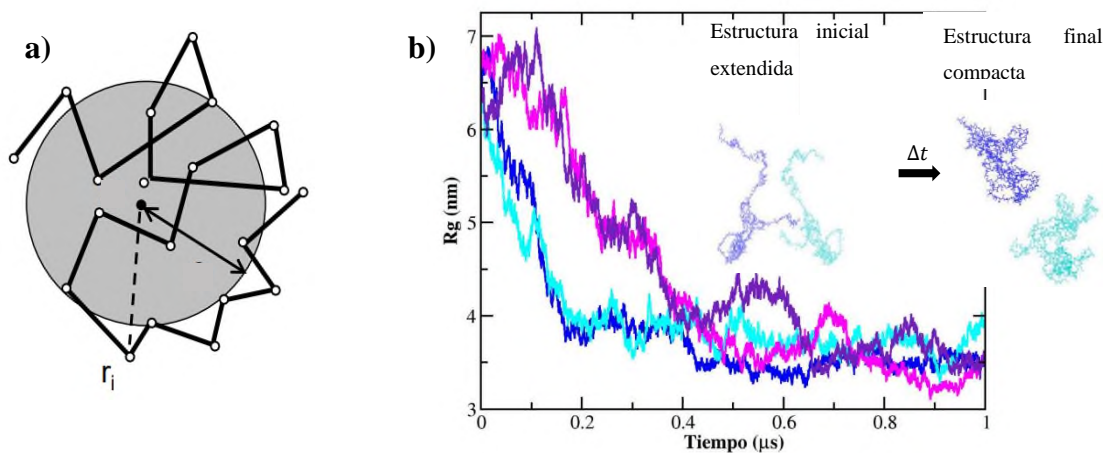


Figura 5. a) Representación esquemática del significado del radio de giro [J.M. Laza, L. Pérez, L. Ruiz@2014], b) representación gráfica del significado del radio de giro, cuando la estructura está extendida el valor del Rg es mayor, en comparación el valor de Rg de la estructura compacta con respecto al tiempo de simulación [32].

2.2.5 Raíz de la desviación cuadrática media, RMSD

Otra propiedad importante en el estudio de proteínas es la RMSD, el cual permite medir la similitud entre las conformaciones de la proteína y su estructura nativa [33]. Esta propiedad está dada por la siguiente ecuación:

$$RMSD(r, r') = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (r_i - r_i')^2} \quad \text{Ec. 22}$$

Donde N se denota como el número de residuos de aminoácidos en la secuencia peptídica, r_i y r_i' son los vectores de posición de las esferas DPD en la cadena principal (carbono alfa de la secuencia de aminoácidos, para el modelo atómico), en el resultado de la simulación y la estructura nativa, respectivamente.

2.2.6 Función de distribución radial, FDR

Esta propiedad describe la variación de la densidad de la materia asociada a su energía potencial intermolecular en función a la distancia considerando un punto de referencia.

Dependiendo de la fase en la que se encuentre el sistema la FDR varía [34], en un sólido el sistema está más compacto, comparado con un gas que se encuentra disperso y con una energía potencial menor a la del sólido, por lo tanto, la gráfica tendrá más señales en comparación con la gráfica de un sistema en condiciones de gas, Figura 6.

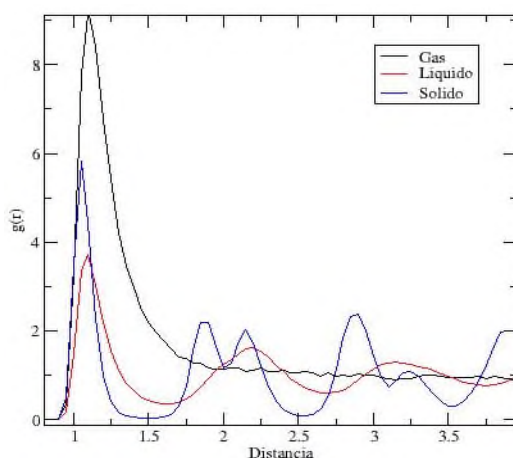


Figura 6. Comportamiento de la función de distribución radial correspondiente a dos sistemas distintos, líquido y gas [elaboración propia].

3. ANTECEDENTES

3.1 Parametrización DPD

En 1997 Groot y Warren [6] establecieron rangos de parámetros útiles para las simulaciones y cerraron la brecha entre las simulaciones atomísticas y DPD, calcularon los parámetros de solubilidad y la tensión superficial entre homopolímeros.

2001, Groot y Rabone simularon un modelo de membrana biológica usando fosfatidiletanolamina [35], para construir el modelo mesoscópico primero determinaron el volumen de la esfera de simulación y la escala de longitud, por lo que agruparon tres átomos de carbono en una esfera DPD para el caso de la fosfatidiletanolamina, este modelo mesoscópico se muestra en la Figura 7.

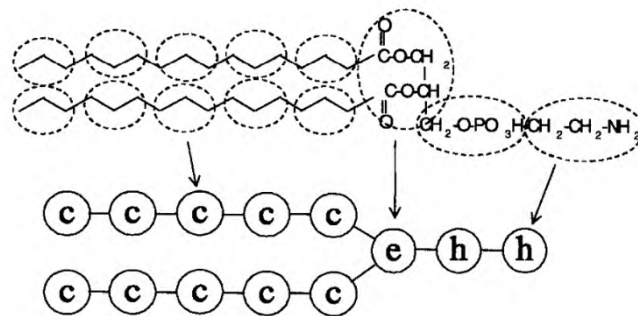


Figura 7. Fosfolípido simulado y su mapeo en esferas DPD [35]

Cada esfera representa un volumen líquido de 90 \AA^3 . Para simular el agua se consideró que una sola molécula de agua tiene un volumen de 30 \AA^3 , por lo que una esfera DPD debe agrupar tres moléculas de agua (N_m), cuyo volumen también debe sumar 90 \AA^3 .

El modelo fue usado para determinar la causa de muerte celular cuando las bacterias se exponen a tensoactivos no iónicos.

3.2 Bicapa lipídica DPD

Por su parte en 2002 Shillcock [36], presentó la estructura de una bicapa en equilibrio (Figura 8) así como los perfiles de densidad (Figura 9) y de tensión superficial y los parámetros de interacción. Se utilizan diversas arquitecturas poliméricas para representar a los anfífilos formadores de bicapas, estos se componen de una cabeza (esfera) hidrofílica y se le designa una H , mientras que al cuerpo hidrofóbico o cadena de esferas se les designa una C . La Tabla 2, muestra los parámetros de interacción a_{ij} de las fuerzas conservativas.

Tabla 2. Parámetros de interacción para la formación de bicapas

Pares de esferas	a_{ij}
HH	25
CC	25
WW	25
HW	35
HC	50
CW	75

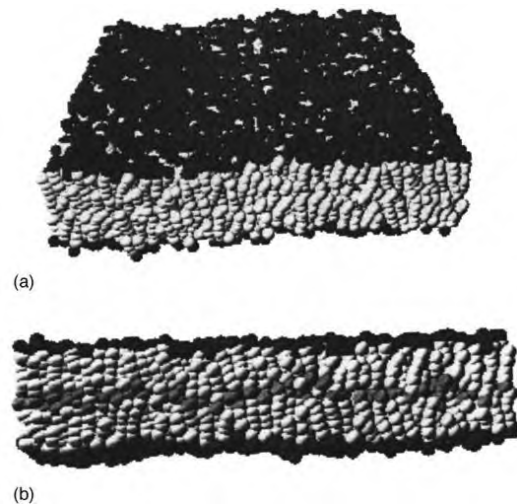


Figura 8. a) Simulación de una bicapa que contiene 3321 anfífilos HC_6 , b) Simulación del mismo sistema desde otra perspectiva. [36]

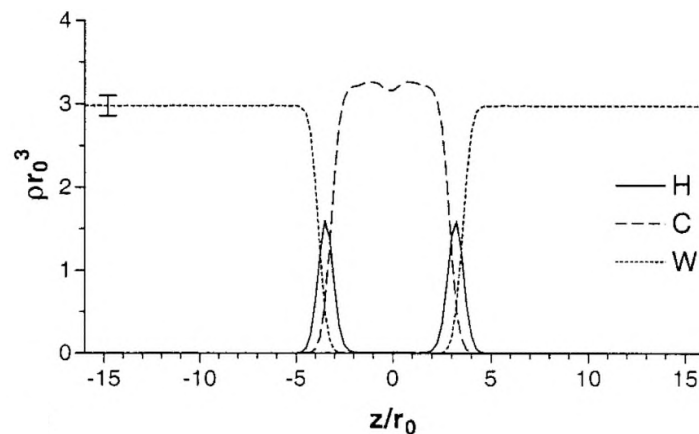


Figura 9. Perfil de densidad correspondiente a la bicapa lipídica en equilibrio.

3.3 Obtención de la tensión superficial usando *Multibody* DPD

Por su parte, en 2011 Ghoufi calculó la tensión superficial [37] de la interfase líquido-vapor del agua considerando la estrategia desarrollada por Groot y Rabone en 2001, considerando valor de $N_m = 3$ (número de moléculas de agua en una esfera, la cual representa un volumen de 90 \AA^3), Figura 10, usando el método de *multibody* DPD, en este caso las fuerzas conservativas consideran dos parámetros, a_{ij} y b_{ij} , (mostrados en la Ec. 12) los valores usados por Ghoufi fueron -40 y 25 respectivamente. Los resultados obtenidos fueron prometedores, ya que dicha metodología reprodujo el valor experimental de la densidad del agua $997 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ y la tensión superficial de la interfase, 70.6 mN/m , la Figura 11 a) y b), respectivamente.

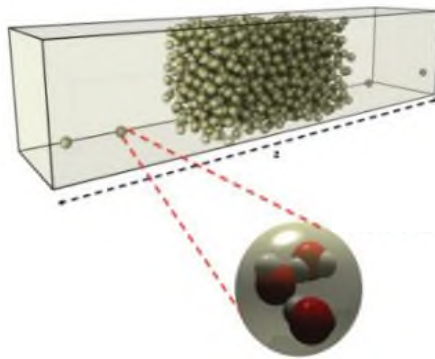


Figura 10. Caja de simulación con 1000 partículas DPD, cada esfera DPD contiene 3 moléculas de agua [37].

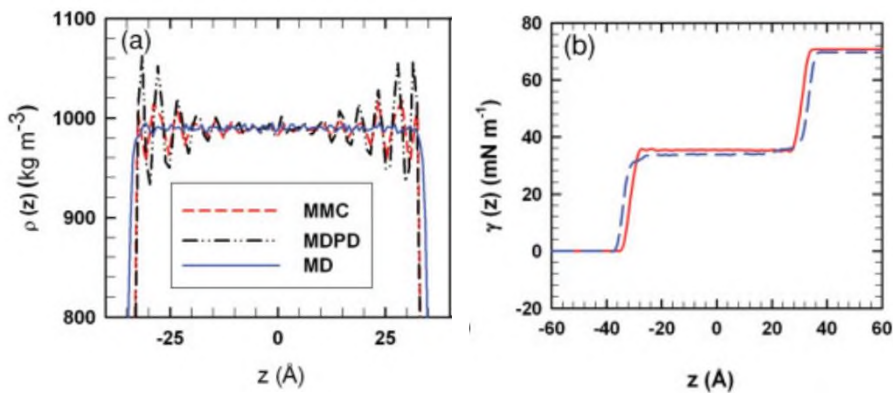


Figura 11. a) perfil de densidad del agua obtenido usando la metodología *multibody* DPD (MDPD), comparado dos métodos atomísticos (MMC, MD), b) tensión superficial obtenido en la simulación MDPD (línea roja) comparado con el método atomístico clásico, MD (línea roja punteada) [37].

3.4 Parametrización DPD de grupos funcionales

En el 2021, Lavagnini y colaboradores [38] parametrizaron diversos grupos funcionales como; alcanos, aminas, ésteres, éteres, acetales, alcoholes, etc. Los parámetros de interacción a_{ij} de las fuerzas conservativas se calcularon a partir de descripciones de puntos de interacción superficial (SSIP) de fragmentos moleculares que representan las esferas individuales.

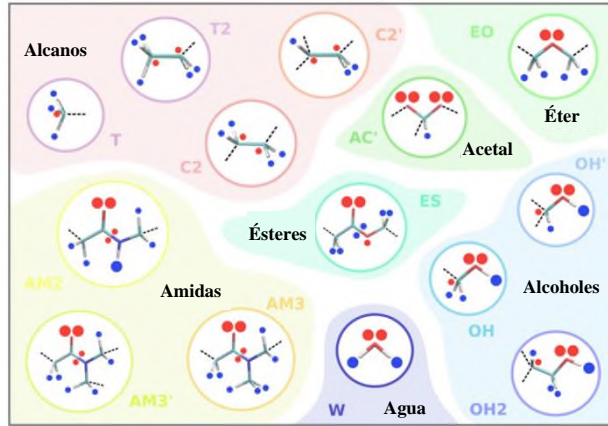


Figura 12. Representación SSIP de las esferas DPD usadas por Lavagnini, los puntos rojos y azules muestran los SSIPs negativos y positivos respectivamente.

Los parámetros de no enlace que relacionan el resultado de una simulación DPD con la estructura química, son los parámetros de repulsión a_{ij} , los cuales se muestran en la Tabla 3 y se pueden obtener a partir de las ecuaciones Ec. 23 y 24:

$$a_{ij} = \frac{a_{ii} + a_{jj}}{2} + \Delta a_{ij} \quad \text{Ec. 23}$$

Donde a_{ii} y a_{jj} son los parámetros de auto-interacción y Δa_{ij} describe la diferencia en las interacciones entre dos tipos diferentes de esferas:

$$\Delta a_{ij} = \frac{1}{2} \frac{v_r}{C_p RT} \left(\frac{\Delta G_{ij}}{v_i} + \frac{\Delta G_{ji}}{v_j} \right) \quad \text{Ec. 24}$$

Donde C_p es la constante de adaptación que convierte las unidades de la energía en unidades DPD, v_r es el volumen de una esfera de agua, v_i y v_j son los volúmenes de las esferas i y j , respectivamente y ΔG_{ij} es el cambio en la energía libre para la transferencia de la esfera i desde el líquido puro a una solución diluida en la esfera j y viceversa para ΔG_{ji} .

Tabla 3. Parámetros a_{ij} de las fuerzas conservativas, valores para todas las posibles combinaciones de esferas de la Figura 12.

a_{ij}	W	OH1	OH'	OH2	ES	EO	AC'	C2	C2'	T1	T2	AM2	AM3'	AM3
W	25.00													
OH1	18.17	14.00												
OH'	15.09	13.86	14.00											
OH2	22.20	16.24	15.95	18.00										
ES	22.53	18.43	19.56	19.63	22.00									
EO	21.81	18.17	19.92	20.31	24.01	22.50								
AC'	7.74	17.42	19.42	17.42	22.69	24.37	22.50							
C2	45.45	27.13	28.77	27.09	21.50	23.78	18.17	22.00						
C2'	45.50	29.76	29.37	27.38	22.26	24.49	19.45	21.95	22.00					
T1	46.35	27.49	28.85	27.59	21.61	24.18	20.38	22.92	20.89	24.00				
T2	45.44	26.79	28.28	27.59	21.67	24.46	17.32	21.97	21.13	23.76	24.00			
AM2	15.57	14.63	14.25	16.84	25.39	26.86	26.23	28.75	32.32	29.11	28.41	22.00		
AM3	11.86	11.03	10.62	13.20	22.05	23.94	22.87	21.63	21.92	22.00	21.28	21.77	22.00	
AM3'	13.20	11.52	11.00	13.70	21.97	23.84	22.51	21.83	22.17	22.32	21.56	21.89	21.98	22.00

3.5 Función de la bicapa lipídica en el reconocimiento molecular de proteínas transmembrana

De acuerdo al modelo microcinético de Vauquelin en 2016, la bicapa lipídica puede influir en el reconocimiento molecular, es decir en la unión de moléculas de ligando a proteínas transmembranales a través de diversos mecanismos como los que se muestran en la Figura 13, a) actuando como receptor local de una molécula con actividad biológica, b) modulando la posición y conformación de la molécula para facilitar el acoplamiento con el receptor y c) reduciendo el tiempo para que el ligando (molécula con actividad biológica) alcance a su receptor [39]

Salmeterol (molécula con actividad biológica)

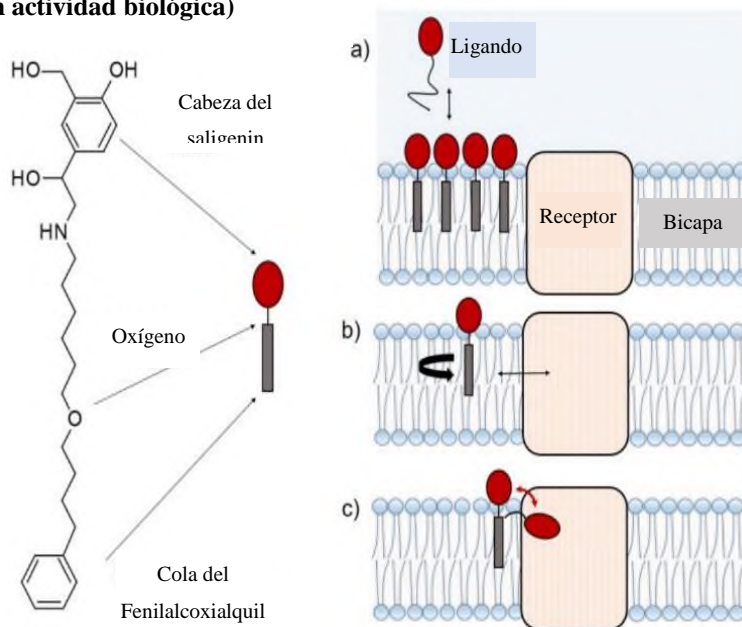


Figura 13. Rol de la bicapa lipídica en el reconocimiento molecular

3.6 Campo de fuerzas genérico para proteínas

En 2021 Vaiwala y colaboradores propusieron un campo de fuerza genérico para la simulación de estructuras de proteínas nativas usando dinámica de partícula disipativa [40]. Parametrizaron los 20 aminoácidos esenciales y los agruparon en esferas DPD, las cuales se muestran en la Figura 14, cada rectángulo representa una esfera DPD, el rectángulo B o P2 se repite en todos los aminoácidos ya que representa o incluye al carbono alfa, que forma la secuencia principal o *backbone* de un péptido o proteína, el resto de las esferas P4 a P16 agrupa las cadenas laterales de los aminoácidos, en el caso específico de la prolina se considera una sola esfera DPD, P3, ya que en su estructura el carbono alfa forma parte de la estructura heterocíclica.

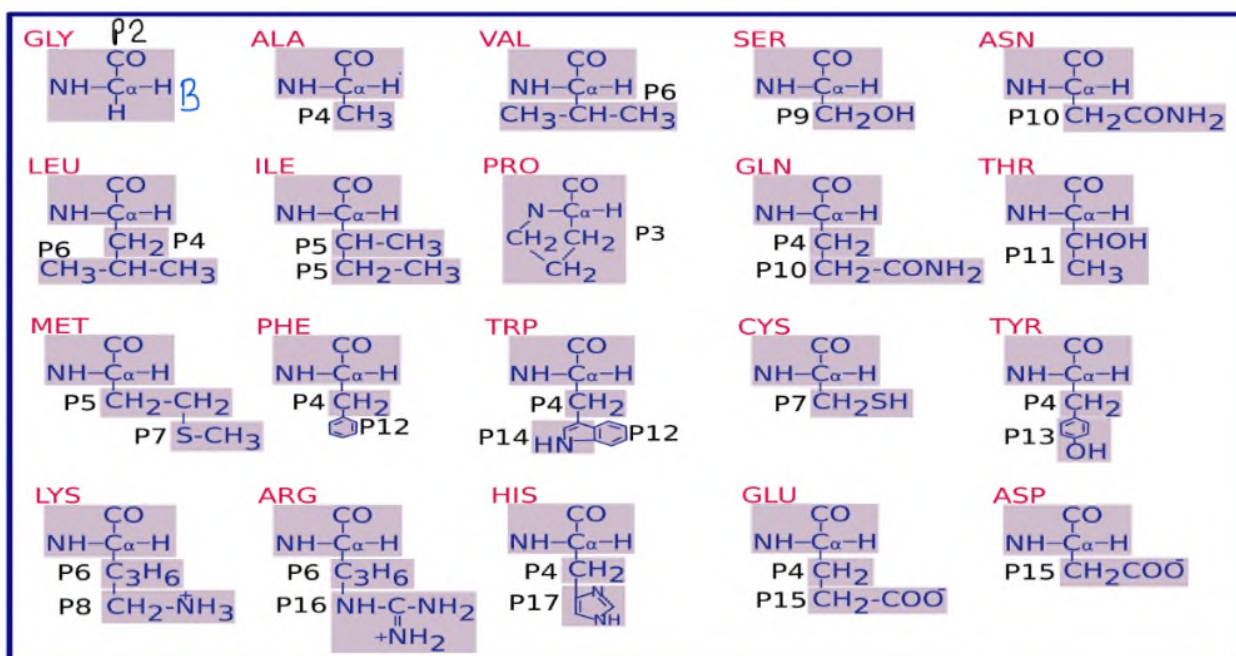


Figura 14. Agrupación de los aminoácidos en esferas DPD [40]

Las interacciones de enlace, así como los ángulos entre las esferas de los aminoácidos [54] se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Interacciones de enlaces y ángulos de los aminoácidos.

Residuos	Enlaces (B-S1, S1-S2)		Ángulos (B-S1-S2)	
	Longitud de enlace r_0 (R_c)	Rigidez del resorte k_b (kT/R_c^2)	Ángulo θ_0 (grados)	Rigidez del resorte k_θ (kT/rad^2)
Ala	0.24	2000	-	-
Arg	0.38, 0.56	1500, 1500	140	10
Asn	0.40	1500	-	-
Asp	0.39	1500	-	-
Cys	0.37	1500	-	-
Gln	0.24, 0.41	2000, 1500	90	15
Glu	0.24, 0.40	2000, 1500	140	15
His	0.24, 0.43	2000, 1500	110	20
Ile	0.31, 0.39	1500, 1500	80	20
Leu	0.24, 0.33	2000, 1500	120	20
Lys	0.37, 0.48	1500, 1500	140	15
Met	0.31, 0.40	1500, 1500	110	15
Phe	0.24, 0.48	2000, 1500	110	20
Ser	0.31	1500	-	-
Thr	0.31	1500	-	-
Trp	0.24, 0.43	2000, 1500	115	20
Trp	0.35 (S2-S3)	1500	108	20 (S1-S2-S3)
Trp	0.64 (S1-S3)	1500	-	-
Tyr	0.24, 0.55	2000, 1500	110	20
Val	0.31	1500	-	-
Esqueleto	0.58 (B-B)	1500	115	15 (B-B-S1)

3.7 Ingrediente farmacéutico activo, IFA.

Uno de los principales problemas en el desarrollo o propuesta de nuevos fármacos o ingredientes farmacéuticos activos, es la solubilidad, aproximadamente el 40% de los nuevos fármacos sintéticos son pocos solubles en agua [41].

En el 2014 Jiang introdujo un nano-transportador de fosfolípidos para mejorar la solubilidad ($0.058 \frac{mg}{mL}$) [42] de un fármaco hidrofóbico, el ibuprofeno, y verificó su viabilidad mediante simulaciones DPD [43]

- **El eriodictiol**

El eriodictiol es un flavonoide cuya estructura química se muestra en la Figura 15, tiene una baja solubilidad de $0.07mg/ml$, similar al ibuprofeno. El eriodictiol es conocido por su actividad antioxidante [44], antiinflamatoria [45], anticancerígena [46] y antimicrobiana.

De acuerdo a un estudio realizado en 2016, el eriodictiol inhibió la proliferación celular de la línea colorrectal DLD-1, relacionada al cáncer colorrectal, al suprimir la transcripción del gen COX-2 [46].

De acuerdo a un análisis [47] de toxicología usando un software libre llamado OSIRIS se obtuvo que el eriodictiol no presenta riesgo tóxico (mutagénico, tumorigénico, irritación y en la reproducción), también se evaluó su puntuación de fármaco (Drug score) obteniendo un valor positivo de 0.82 lo cual indica que el eriodictiol puede actuar como un potencial fármaco, estos datos se encuentran reunidos en la Tabla 5 [47].

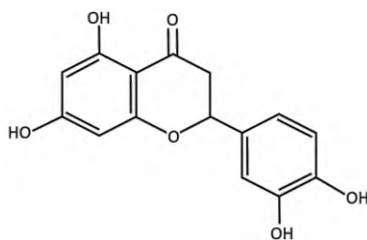


Figura 15. Estructura química del Eriodictiol

Tabla 5. Resultado de las propiedades estudiadas del eriodictiol [47]

Propiedad	Puntuación
Puntuación de fármaco	0.82
cLog P	2.21
Mutagénico	Ninguno
Tumorigénico	Ninguno
Efecto en la reproductividad	Ninguno
Irritante	Ninguno
Solubilidad	-2.34

Otra consideración para determinar la solubilidad y permeabilidad en el desarrollo o descubrimiento de una molécula como posible ingrediente farmacéutico activo es la “regla de los 5”, descrita por Lipinski en 1996 [48, 49], la cual menciona lo siguiente: Una mayor absorción o permeación es más probable cuando hay:

- Menos de 5 enlaces donadores de H
- Menos 10 enlaces aceptores de H
- Si la molécula tiene un peso inferior a 500 g/mol
- Clog P (calculado) menor a 5, MlogP (medido) menor a 4.15.
- Los compuestos que son sustratos para transportadores biológicos son excepciones a la regla.

La Tabla 6, muestra los parámetros correspondientes a la molécula de Eriodictiol

Tabla 6. Parámetros de Lipinski para la molécula de Eriodictiol

Enlaces donadores de H ⁵⁰	Enlaces aceptores de H	Peso molecular	LogP ⁵¹ (calculado)
4	6	288.25	2
✓	✓	✓	✓

4. JUSTIFICACIÓN

La complejidad de la membrana biológica y su naturaleza ampliamente dinámica, ocasionan que las interacciones fisicoquímicas entre ésta y las moléculas con actividad biológica sean muy difíciles de investigar y comprender. Para ello se han desarrollado sistemas computacionales de bicapas lipídicas simplificadas que permiten este estudio.

Por lo que se propone un estudio computacional de las interacciones en el sistema bicapa lipídica, proteína transmembranal, agua y el eriodictiol, como ingrediente farmacéutico activo, usando el método mesoscópico DPD, ya que los métodos atomísticos son computacionalmente muy costosos y su aplicación se limita a situaciones en las que el número de átomos es pequeño, sin embargo, el método DPD permite el entendimiento de estas interacciones en sistemas complejos y evita detalles moleculares, como las vibraciones de enlace y ángulo, sin perder las propiedades de interés y disminuyendo los tiempos de simulación.

5. HIPÓTESIS

A través de la dinámica molecular mesoscópica usando la metodología DPD, podemos entender el fenómeno de afinidad o interacciones del eriodictiol con el agua, la bicapa lipídica y con una proteína modelo.

6. OBJETIVO

6.1 Objetivo General

Estudiar las interacciones y propiedades fisicoquímicas entre el eriodictiol en agua y el espacio intracelular (bicapa lipídica), así como su afinidad a la lisozima como proteína modelo usando la metodología de dinámica de partículas disipativas (DPD).

6.2 Objetivos específicos

- 1) Estudiar y parametrizar la molécula de eriodictiol, la cual tiene actividad biológica en la vía de señalización Wnt relacionada al cáncer de colon usando la metodología DPD.
- 2) Diseñar un sistema eriodictiol-agua y ajustar los parámetros de interacción para obtener el comportamiento de la densidad.
- 3) Estabilizar la proteína lisozima con interacciones electrostáticas en agua.
- 4) Estabilizar el sistema formado por el eriodictiol con lisozima
- 5) Estabilizar un modelo de bicapa lipídica que incluya agua, interacciones electrostáticas y proteína.
- 6) Obtener las propiedades fisicoquímicas entre la lisozima y el sistema bicapa lipídica-agua-eriodictiol.

7. METODOLOGÍA DE LA SIMULACIÓN

7.1 Programas necesarios para el desarrollo del trabajo

- a) Para la simulación de los sistemas se utilizó DL_meso, el cual es un paquete de simulación a mesoescala de propósito general desarrollado por Michael Seaton [52]. Compatible con los métodos de dinámica de partículas disipativas (DPD), desarrollado en Daresbury Laboratorio en Inglaterra, disponible para fines académicos.
- b) Programas desarrollados en el grupo de trabajo del Dr. Alexandre, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.
- c) Desarrollo de *scripts* para la extracción de datos y la producción de resultados, así como para el análisis de propiedades fisicoquímicas como el perfil de densidad.
- d) Para visualizar las dinámicas se usó el software VMD [53].
- e) Para graficar los resultados de propiedades obtenidas se hizo uso de software XMGRACE

7.2 Modelo de agua, MDPD

Se realizó una simulación del modelo de agua líquido-vapor propuesto por Ghoufi en 2011, se consideró una caja ortorrómbica, con dimensiones $Lx = Ly = 5.0$ y $Lz = 22$, la temperatura y el radio de corte se considero $T = r_c = 1$, mientras que el radio de interacción DPD de muchos cuerpos se consideró como *manybody cutoff* = 0.75, se usó un ensamble NVT, los parámetros de a_{ij} y b_{ij} , fueron los propuestos por Ghoufi, en el anexo 10.1 se muestran los archivos de entrada de la simulación, los cuales fueron construidos usando los manuales del programa DL_meso [54].

7.3 Modelo de agua, DPD

Para representar el agua se usó una esfera (*bead*) DPD la cual contiene tres moléculas de agua (Figura 16), cuyo radio de corte es $r_c = 0.646 \text{ nm}$, el cual es equivalente al volumen de tres moléculas de agua a temperatura ambiente (300 K).

$$V_{H_2O} = \left(\frac{0.018 \text{ kg}}{\text{mol}}\right) \left(\frac{\text{mol}}{6.022 \times 10^{23}}\right) \left(\frac{\text{m}^3}{997 \text{ kg}}\right) \left(\frac{1 \times 10^{10} \text{ \AA}}{1 \text{ m}}\right)^3 = 29.9 \text{ \AA}^3 \approx 30 \text{ \AA}^3$$
$$V_{bead(3H_2O)} = 90 \text{ \AA}^3$$

La densidad simulada de una esfera es $\rho r_c^3 = 3$, un cubo de r_c^3 contiene tres esferas y por lo tanto corresponde a un volumen de 270 \AA^3 , así encontramos el tamaño físico del radio de interacción: $r_c = \sqrt[3]{270 \text{ \AA}^3} = 6.4633 \text{ \AA} \approx 0.646 \text{ nm}$.

Para obtener el volumen de la caja de simulación primeramente obtuvimos el volumen reducido de una esfera DPD de agua:

$$V^* = \frac{V}{r} = \frac{90 \text{ \AA}^3}{(6.46 \text{ \AA})^3} = 0.3333 \approx 1/3$$

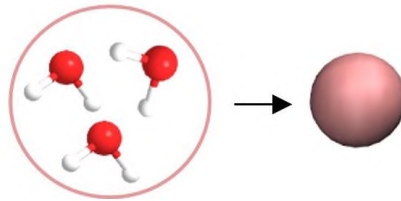


Figura 16. Modelo de agua DPD [elaboración propia]

7.4 Parametrización del eriodictiol y solvatación

Todas las simulaciones se realizaron utilizando la metodología DPD, el ensamble NVT y el algoritmo de integración MDVV, la masa m , la temperatura T y el radio de corte $r_c=1$ en unidades reducidas, estos datos se especifican en los archivos de entrada de la simulación, el archivo FIELD el cual contiene las posiciones iniciales, especies, interacciones, etc. y el archivo CONTROL con los parámetros de la simulación, ambos se muestran con detalle en la sección de anexos 10.2.

Inicialmente, se simuló una sola molécula de flavonoide en 3,000 esferas DPD de agua, para ver la estabilidad de la estructura, el sistema final constó de 850 moléculas de eriodictiol en 3,000 esferas de agua, el criterio para la agrupación de las esferas del eriodictiol se basó en los parámetros reportados previamente por Lavagnini y colaboradores [38], de acuerdo a esto, para la dinámica de simulación se consideraron 4 especies distintas para el flavonoide, la Figura 17 muestra el agrupamiento DPD y las especies utilizadas.

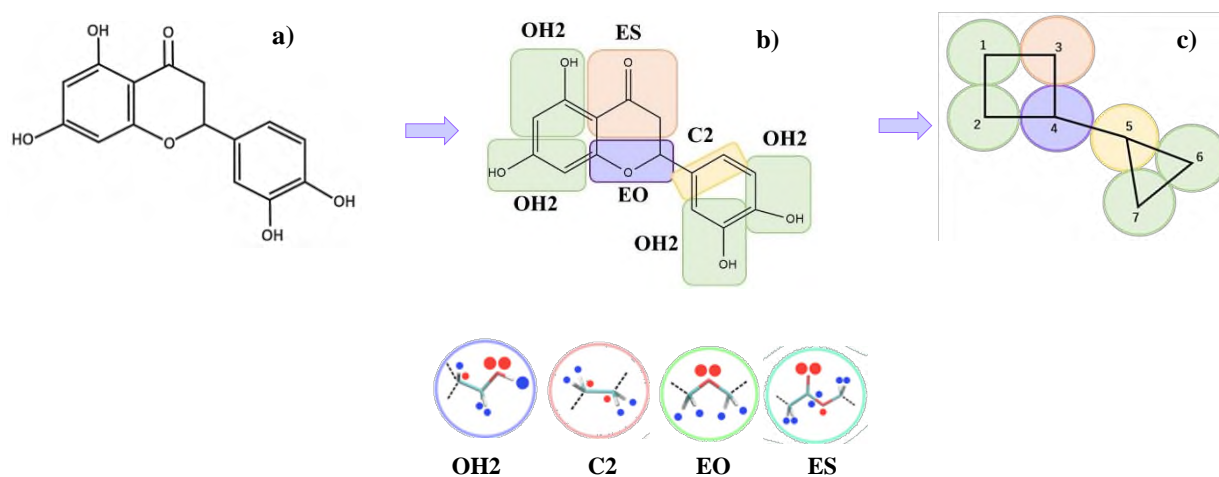


Figura 17. Agrupación del eriodictiol en esferas DPD, a) estructura molecular del eriodictiol, b) asignación de grupos, c) esferas DPD

Los parámetros de interacción de las fuerzas conservativas entre las especies del flavonoide y con el agua se muestran en la Tabla 7, así como el parámetro γ_{ij} de la fuerza disipativa.

Cabe resaltar que el modelo de agua propuesto por los autores antes mencionados era $a_{ij} = 25$, por lo que fue necesario realizar simulaciones hasta ajustar los parámetros y obtener la interacción $a_{ij} = 78$, para posteriormente incluirlo al modelo completo considerando el campo de fuerza genérico de proteínas.

La Tabla 8 muestra los ángulos de enlace y los ángulos diedros usados para estabilizar la estructura.

Tabla 7. Parámetros DPD para el flavonoide y el agua

a_{ij}	W	OH2	ES	EO	C2	γ_{ij}
W	78.00					4.5
OH2	96.09	71.00				4.5
ES	96.57	72.63	75.00			4.5
EO	91.17	73.31	77.01	75.50		4.5
C2	118.00	80.09	74.50	76.78	75.0	4.5

Tabla 8. Ángulos de enlace y diedro para las esferas del eriodictiol

Especies (Figura 17 c))	Ángulos de enlace	
	Ángulo θ_0 (grados)	Rigidez del resorte
1-2-4	90	5
1-3-4	90	5
2-4-3	90	5
2-1-3	90	5
3-4-5	120	5
5-6-7	60	5
6-5-7	60	5
5-6-7	60	5
Especies (Figura 17 c))	Ángulo diedro	
	Ángulo de equilibrio	Rigidez del resorte
3-4-5-6	80	10

7.5 Formación de la bicapa lipídica

Se usó como referencia el modelo de bicapa lipídica propuesto por Shillcock [36] y colaboradores en 2002. Sin embargo, el modelo de agua descrito por estos autores considera a una sola molécula de agua en una esfera, por lo que los parámetros se ajustaron para tener el modelo de agua con una interacción $a_{ij}=78.00$, la temperatura de referencia se consideró como 300 K, en unidades reducidas $T=1$, la Tabla 9, muestra los nuevos parámetros de la fuerza conservativa y disipativa, considerando el modelo de 3 moléculas de agua en una esfera.

Tabla 9. Parámetros de interacción del modelo de bicapa lipídica

a_{ij}	H	C	W
H	78		
C	103	78	
W	88	128	78
γ_{ij}	H	C	W
H	4.5		
C	9.0	4.5	
W	4.5	20	4.5

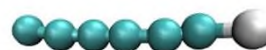


Figura 18. Representación en esferas del anfífilo formador de bicapa [elaboración propia]

En este caso el anfífilo formador de bicapa se conforma por una cabeza polar y seis esferas que forman la cola hidrofóbica, tal como está representado en la Figura 18, para la formación de la bicapa se emplearon 2,000 anfífilos y 35,152 esferas de agua.

Para la simulación se consideró una caja cúbica, cuyo volumen se obtuvo de la siguiente manera: Esferas de agua: 35,152, esferas totales de los anfífilos formadores de bicapa: $2,000 \times 7 = 14,000$, esferas totales: 49,152

Si se considera que el volumen real de una esfera es de 90Å^3 y el $r_c = 6.4633\text{Å}$, el volumen reducido equivale a: $V^* = \frac{V}{r_c^3} = \frac{90\text{Å}^3}{(6.4633\text{Å})^3} = 0.333845 \approx \frac{1}{3}$, por lo tanto, el volumen de la caja de simulación es: $V_{total}^* = (49,152) \left(\frac{1}{3}\right) = 16,384$.

7.6 Construcción de la proteína

Para la construcción de la proteína se usó el campo de fuerza genérico de proteínas [40].

Inicialmente para probar el campo de fuerza en DL_meso, se construyó el péptido 1L4X, el cual tiene la estructura de una alfa hélice, la secuencia de aminoácidos de dicho péptido se obtuvo de la base de datos PDB [55], la Tabla 10, muestra la información de este péptido en la simulación atómica y DPD, así como el número total de aminoácidos (A.A) en su estructura.

Tabla 10. Detalles del sistema 1L4X simulado usando la descripción atómica y DPD.

Péptido	A. A	Simulación atómica		Simulación DPD	
		Átomos del péptido	Agua	Esferas del péptido	Esferas de agua
1L4X	15	260	6939	41	2959

7.6.1 Construcción del péptido 1L4X, α -Hélice

Este péptido consta de 15 aminoácidos esenciales en su estructura, los cuales se muestran a continuación:

ASP-GLU-LEU-GLU-ARG-ALA-ILE-ARG-GLU-LEU-ALA-ALA-ARG-ILE-LYS

De acuerdo al campo de fuerza, se agrupa cada aminoácido en las esferas correspondientes, obteniendo de esta forma 41 esferas o sitios DPD, tal como se muestra en la Figura 19.

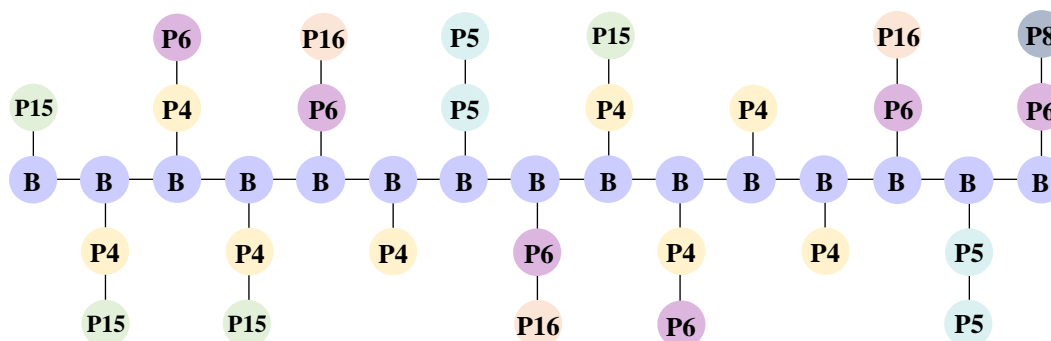


Figura 19. Agrupación en esferas DPD del péptido 1L4X

En el archivo de entrada de la simulación se definieron las especies totales a simular, posiciones iniciales y los parámetros de interacción, así como los ángulos y diedros propuestos en el campo de fuerza. Se calculó el volumen de la caja de simulación de acuerdo al modelo de agua elegido. Los archivos de entrada con los detalles de la simulación se muestran en sección de anexos 10.3.

7.6.2 Construcción de la lisozima

La secuencia de aminoácidos de la lisozima fue obtenida de la base de datos PDB [56], la lisozima (3TJX) cuenta con 129 aminoácidos esenciales, por lo que la cadena principal contiene 129 esferas (B) más las esferas de las ramificaciones de cada aminoácido que van desde P3 a P17.

En base a esa estructura, la lisozima contiene 301 esferas DPD, 9816 esferas de agua y 8 esferas de Cl^- , por lo que el sistema tiene un total de 10125 esferas, para obtener el volumen de la caja de simulación de este sistema se multiplicó el volumen de una esfera por el número total de esferas en el sistema.

$$V^*_{box} = 10125 \left(\frac{1}{3}\right) = 3375; Lx = Ly = Lz = 15$$

Para estabilizar la hoja beta y las alfa hélices, fue necesario considerar los ángulos de enlace entre esferas, así como también los ángulos diedros.

Debido a que se trata de un sistema con cargas, se hizo uso de la metodología de las sumas de Ewald y distribuciones de cargas mencionada en la sección 2.1.3.

7.7 Construcción del sistema completo

Cuando los sistemas anteriores, eriodictiol-agua, bicapa y lisozima llegaron al equilibrio termodinámico, se integraron en un solo archivo de entrada para formar el sistema completo y se adicionaron nuevas interacciones entre las esferas del eriodictiol y la bicapa lipídica, las cuales se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Interacciones a_{ij} entre la bicapa y el eriodictiol

a_{ij}	OH2	ES	EO	C2
H	74.41	76.48	76.63	76.48
C	120.29	120.29	120.49	120.99

8. RESULTADOS Y DISCUSIONES

8.1 Caso de estudio, modelo de agua usando *Multibody* DPD en DL_meso

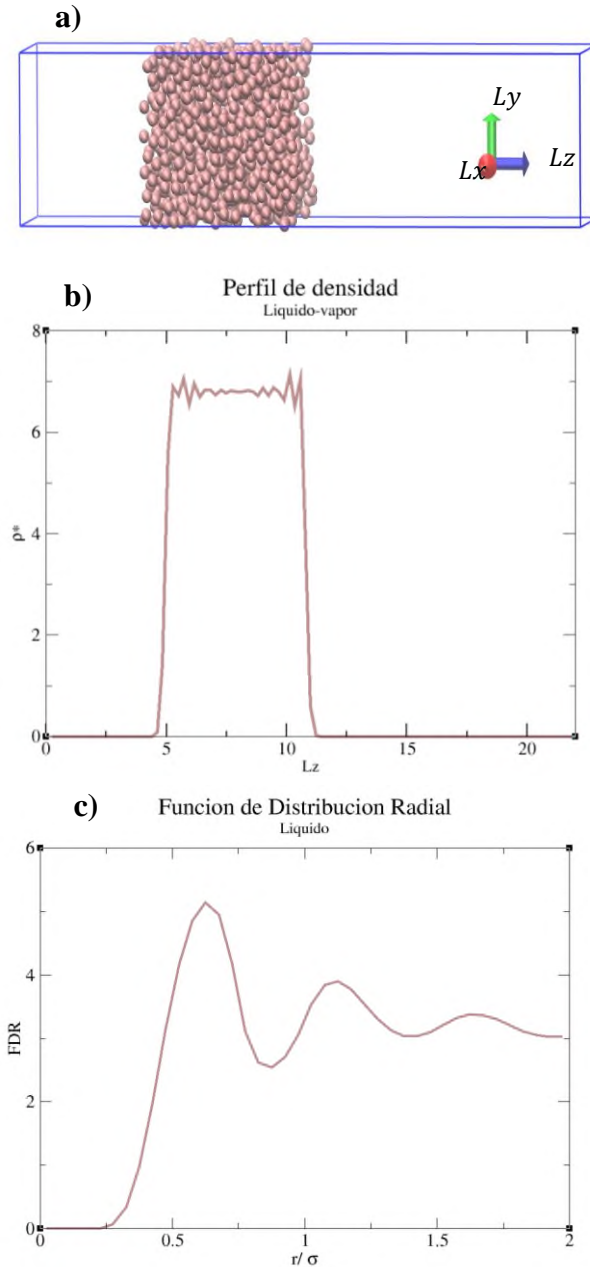


Figura 20. a) caja de simulación del comportamiento liquido-vapor usando el modelo de agua MDPD, b) perfil de densidad del sistema, c) FDR del comportamiento líquido

Usando este modelo y el software DL_meso, se obtuvieron propiedades termodinámicas, comparables con los antecedentes previos [37]. La Figura 20 a) muestra la caja de simulación del sistema, las esferas representan a las moléculas de agua, b) indica la gráfica del perfil de densidad del sistema en unidades reducidas, el valor promedio de la densidad reducida es $\rho^* = 6.871$, para transformarlo a unidades reales se realizó el siguiente cálculo:

$$\rho = \rho^* \frac{N_m M M}{N_A r_c^3} = \frac{(6.871)(3) \left(\frac{0.018 \text{ kg}}{\text{mol}} \right)}{(6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}) \cdot (6.18 \times 10^{-28} \text{ m}^3)} = \frac{996.975 \text{ kg}}{\text{m}^3}$$

El valor obtenido de la densidad a 298 K tiene un porcentaje de error del 0.0025% comparado con el valor real 997 kg/m^3 por lo que se considera aceptable.

Por su parte la Figura 20 c) grafica el comportamiento de la FDR, el cual nos indica que la región mostrada en el inciso a) se comporta como un líquido y esto se comprueba al obtener el valor de la densidad del agua en estado líquido a condiciones estándar.

La tensión superficial reducida fue calculada usando los valores obtenidos de la presión normal y tangencial partiendo de la Ec. 17, $\gamma^* = 11.9468$, para transformar este valor a unidades reales se usó la ecuación siguiente:

$$\gamma = \frac{\gamma^* k_B T}{r_c^2} = \frac{(11.9468)(1.38 \times 10^{-23})(298)}{(7.26 \times 10^{-19})} = 67.68 \text{ mN/m}$$

El porcentaje de error entre el valor obtenido y el reportado previamente en la literatura es de 4.01%, por lo que se considera aceptable.

Esta metodología es muy prometedora para la simulación de sistemas bifásicos, los resultados obtenidos muestran la capacidad del método para reproducir valores muy similares a los de la literatura.

8.2 Solvatación del eriodictiol en agua

Se logró obtener un sistema estable del modelo de eriodictiol en agua, la Figura 21, muestra el resultado de la estructura correspondiente a la molécula de eriodictiol en esferas DPD, la dinámica parte de un sistema desordenado que con el paso del tiempo y debido a los parámetros de interacción y la solubilidad de la molécula en agua se separan, la Figura 22 a) muestra el estado inicial y el estado final del sistema después de $0.44 \mu s$, se corrió por más tiempo, sin embargo, permanece estable a lo largo de la simulación. El perfil de densidad en unidades reducidas se muestra en la Figura 22 b).

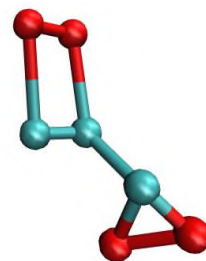


Figura 21. Molécula de eriodictiol agrupada en 7 esferas DPD.

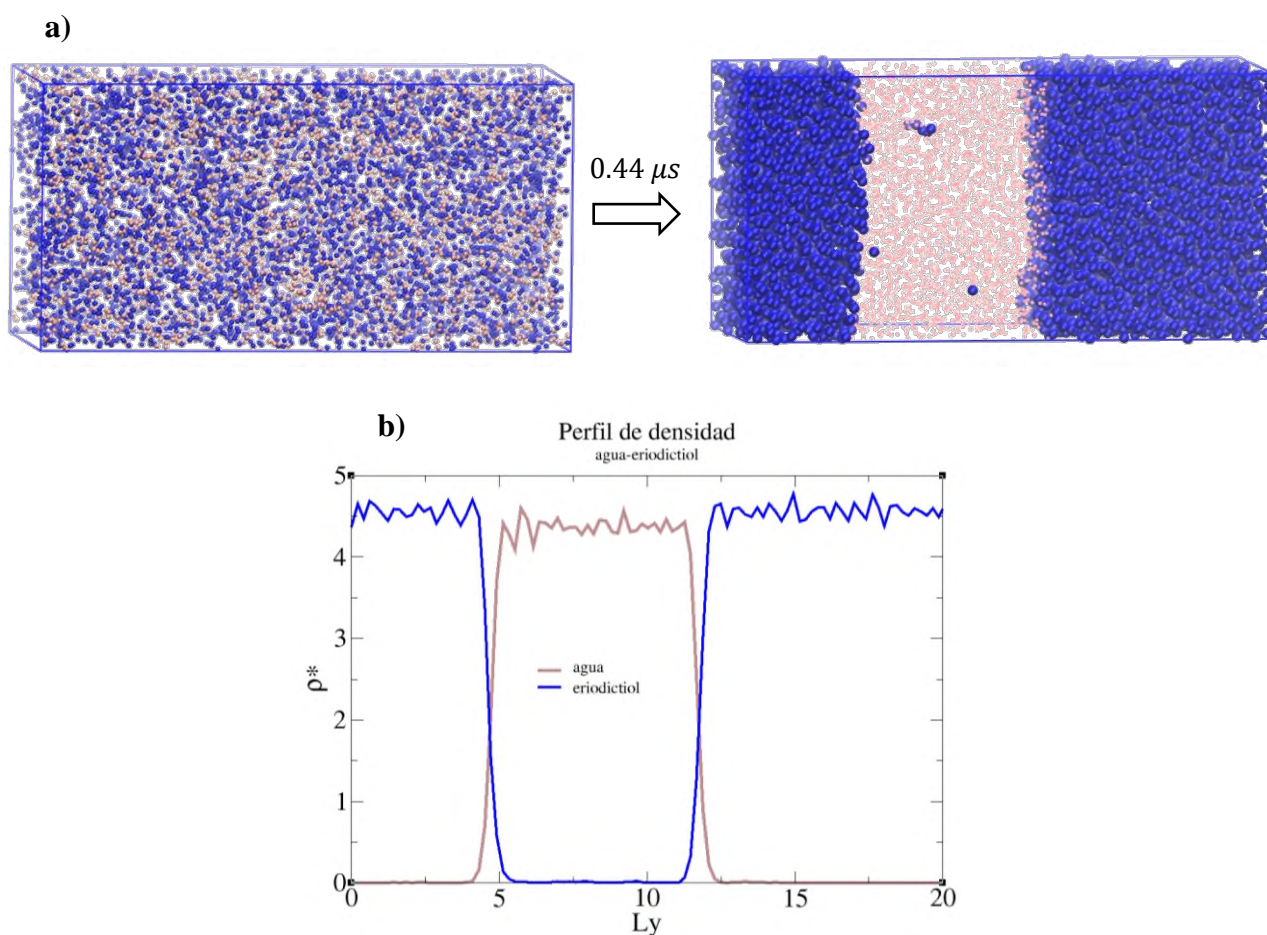


Figura 22. a) Estabilidad del sistema eriodictiol-agua, estado inicial y final, b) perfil de densidad del sistema usando la metodología DPD

8.3 Estabilidad de la bicapa lipídica

Tomando como referencia los antecedentes propuestos por Shillcock y el reescalamiento de los parámetros $a_{ij} = 78$, se construyó el modelo de bicapa lipídica, la simulación partió de un sistema completamente desordenado, que después de $0.75 \mu s$, se estabilizó. La bicapa se siguió simulando hasta un tiempo total de $2.5 \mu s$ y el sistema no se deformó, se mantuvo el equilibrio termodinámico. La temperatura de $300 K$ se conservó a lo largo de la simulación y fluctuó alrededor de un valor promedio. La Figura a) muestra el estado inicial y el final del sistema, el perfil de densidad muestra que la densidad reducida del agua corresponde a $\rho_w^* = 3$ (línea roja de la Figura 23 b)), el cual al transformarlo a unidades reales corresponde a la densidad experimental del agua a esa temperatura, $997 kg/m^3$, en el perfil también se puede notar que la cabeza polar, H, se encuentra en contacto con el agua, mientras que la parte hidrofóbica, C, no interactúa con el agua, lo que indica que los parámetros utilizados son los adecuados para simular el modelo de bicapa lipídica.

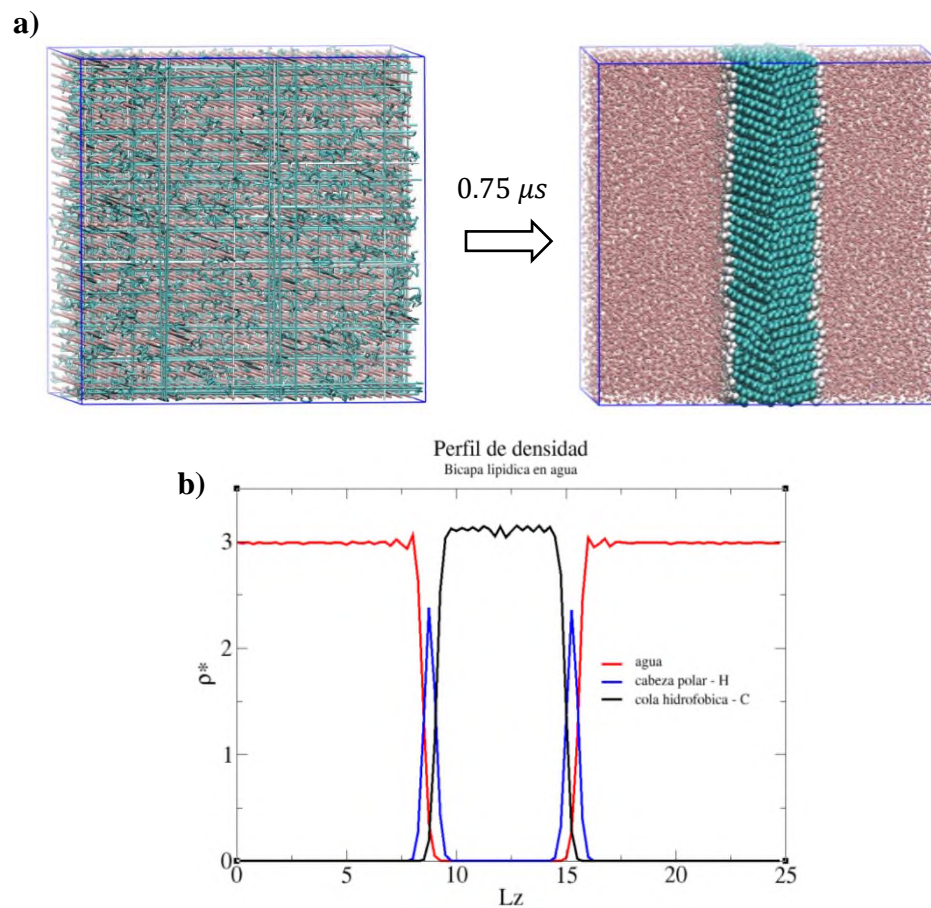


Figura 23. a) Formación de la bicapa lipídica, estado inicial y final, b) perfil de densidad del sistema

8.4 Estabilidad de la bicapa lipídica con el eriodictiol

Se obtuvo la estabilidad termodinámica de los tres componentes en conjunto, a la bicapa lipídica previamente estable se le adicionó únicamente 15 moléculas DPD de eriodictiol (la elección de la cantidad se debió únicamente a la simplicidad del sistema), dado que el eriodictiol es poco soluble en agua y a los parámetros establecidos, entre esta molécula y el agua, así como con los componentes de la bicapa, da como resultado que los flavonoides presentes en el agua, migren a la superficie de la bicapa lipídica, esto se puede observar en la Figura 24 a) y b). Debido a la naturaleza dinámica y a las condiciones periódicas del sistema, la bicapa lipídica se encuentra en los extremos de la caja de simulación.

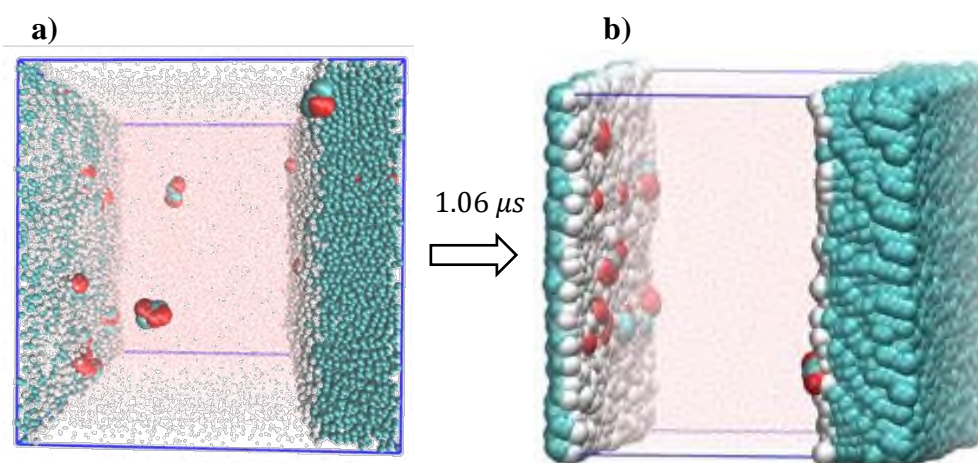


Figura 24. Sistema bicapa-agua-flavonoide, a) estado inicial, b) estado final

El perfil de densidad en unidades reales (kg/m^3) se muestra en la Figura 25 a), en donde se observa que la densidad del modelo de agua es comparable con el valor experimental, por otro lado, dado que la cantidad de eriodictiol es mínima en comparación con los demás componentes del sistema (15 moléculas DPD de eriodictiol vs 7,000 anfífilos), la densidad es menor, el inciso b) muestra la ampliación de la gráfica para apreciar mejor el perfil del eriodictiol (línea verde), aunque escasamente haya algunos en el agua, estos migran y permanece en la interfase agua-bicapa, por lo que debido a sus propiedades no ingresan ni atraviesan de un lado a otro de la bicapa, para ello se usó una proteína que le permitió ingresar al interior de la bicapa.

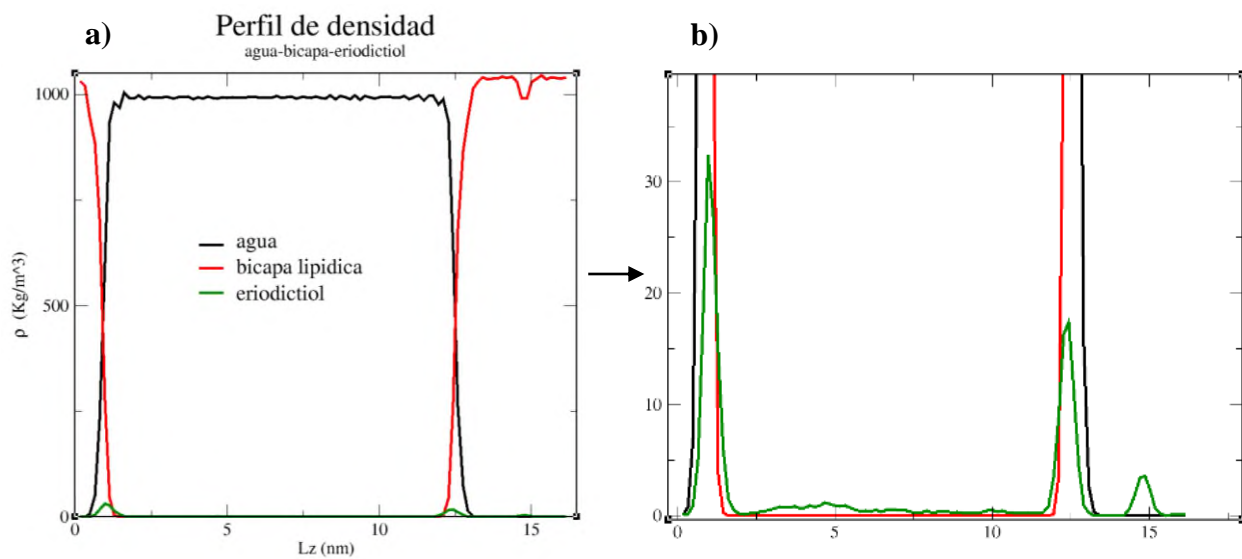


Figura 25. Perfil de densidad en unidades reales, a) sistema formado por agua-bicapa-eriodictiol, b) ampliación del perfil del eriodictiol, línea verde.

8.5 Estabilidad del péptido 1L4X, α -Hélice y la lisozima

Debido a que la lisozima cuenta con 6 hélices en su estructura, primero se construyó un péptido de 15 aminoácidos (1L4X) con estructura de α –hélice, el cual se agrupó en 41 esferas (Figura 26). Se simuló en una caja cúbica, cuyo volumen se obtuvo de la misma forma que en los casos anteriores, se construyó una sola estructura rodeada de 2,959 esferas de agua (Figura 27). Sin embargo, el potencial propuesto en el campo de fuerzas genérico de proteínas para estabilizar los ángulos diedros de la estructura, no está implementado en el software DL_meso, por lo que en su lugar se utilizó un potencial armónico: $U(\phi_{ijkl}) = \frac{k_{\phi}}{2} (\phi_{ijkl} - \phi_0)^2$, para visualizar la estructura de la hélice se hizo uso de la herramienta Bendix [57], en el software VMD. La estabilidad termodinámica del sistema se alcanzó a los 0.88 μ s, posterior a ello el sistema se mantuvo estable y no se deformó con el paso del tiempo.

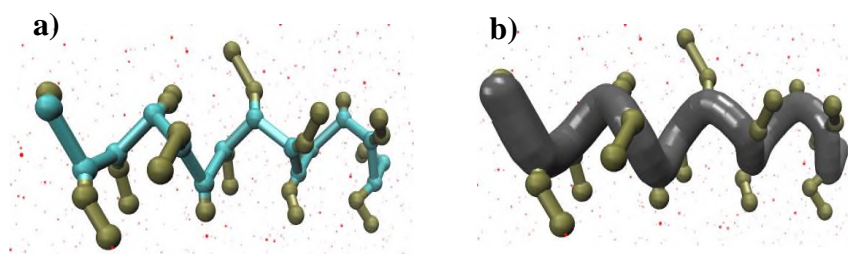


Figura 26. Estructura de la alfa hélice obtenida de la simulación DPD, a) Representación de las 41 esferas DPD del péptido 1L4X, b) hélice formada por la cadena principal.

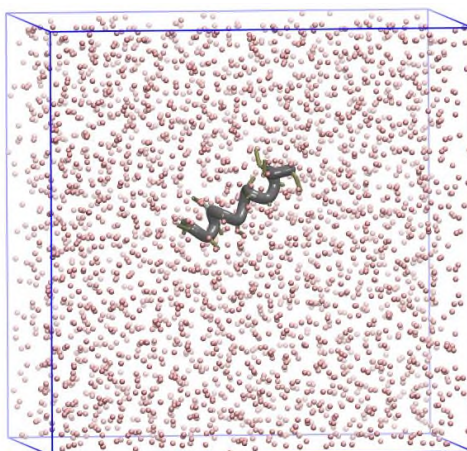


Figura 27. Caja de simulación del péptido 1L4X, la hélice está formada por la cadena principal de los aminoácidos, las esferas color rosa simulan el agua.

La temperatura del sistema permaneció oscilando alrededor del valor inicial de referencia, el promedio fue de 301 K (Figura 28 a)), con un error del 0.33% con respecto a la T inicial, por lo que se considera como un sistema estable, por su parte otra forma de comprobarla estructura helicoidal del péptido 1L4X es mediante el valor del radio de giro obtenido, de acuerdo a la Figura 28 b) el valor promedio se encuentra en 0.6793 nm , en el 2020 Kumar y colaboradores [58] realizaron una comparación entre el R_g de la estructuras helicoidal DPD con respecto a la DM, usando como referencia el valor $R_g^{DM} = 0.689\text{ nm}$, considerando este como el valor real, el porcentaje de error obtenido en nuestra simulación es de 1.407% , por lo que nuestro sistema reproduce el valor objetivo.

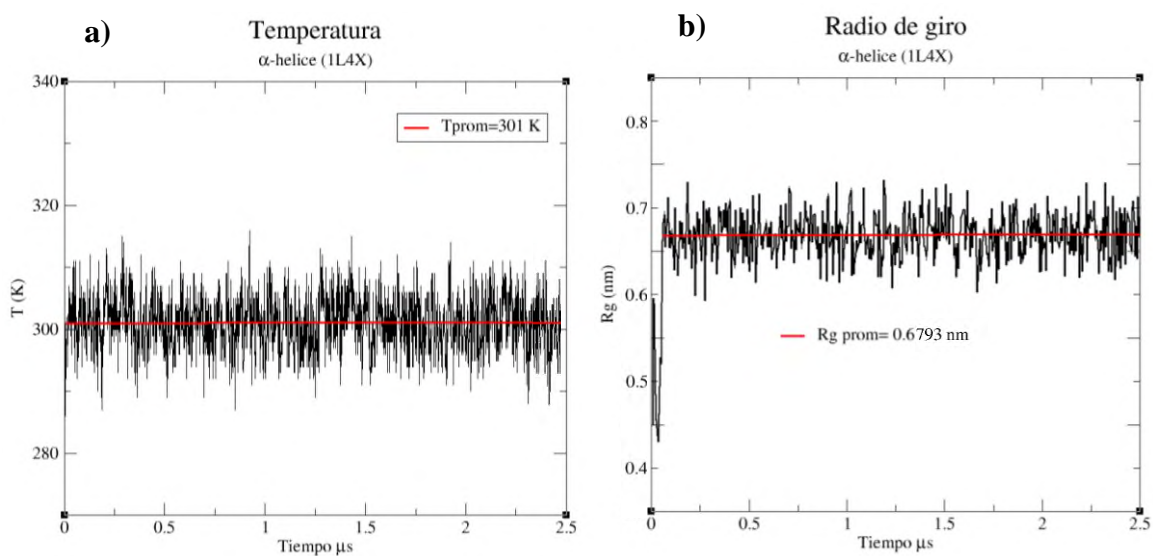


Figura 28. a) Grafica de la conservación de la temperatura (T) a lo largo de la simulación, b) radio de giro de la estructura helicoidal del péptido 1L4X

Teniendo estabilizada la estructura helicoidal se construyó el modelo de lisozima cuya estructura consta de 6 hélices y 1 hoja- β . La Figura 29 muestra la configuración inicial y final de la simulación, las esferas rojas en la caja representan al agua, las esferas verdes representan los iones de Cl^- y la estructura gris representa la lisozima, la carga neta del sistema es 0.

En la configuración inicial se observa que la lisozima se encuentra en una estructura extendida, sin embargo, con el paso del tiempo de simulación y los parámetros del campo de fuerza, la estructura se vuelve más estable (Figura 29 b)) y adopta una nueva configuración, en donde mantiene las hélices y la hoja beta.

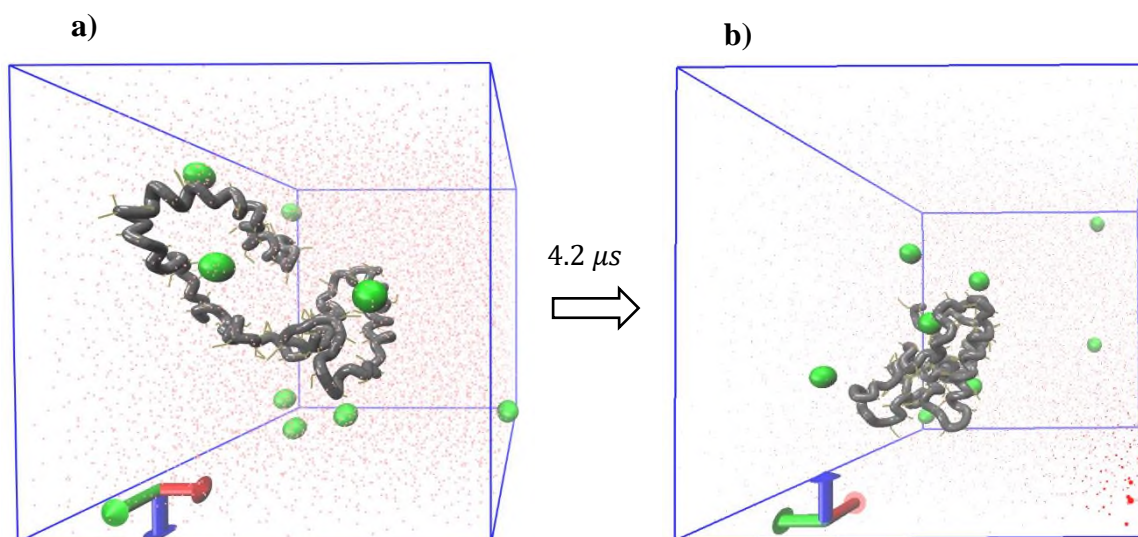


Figura 29. Lisozima en agua, sistema neutralizado con iones de Cl^- los cuales se representan en esferas verdes, a) estado inicial, b) estado final y en equilibrio.

Se determinó que el sistema era estable mediante la conservación de la temperatura a lo largo de la simulación, por su parte el plegamiento de la proteína o su conformación más estable se comprobó usando el radio de giro

La temperatura osciló alrededor de un mismo valor, el promedio de la simulación fue de 302.88 K (Figura 30 a)), con un porcentaje de error del 0.96% por lo que se considera que el sistema fue estable térmicamente. Por su parte la gráfica del radio de giro, muestra que al inicio de la simulación el valor de R_g es mayor ($\sim 1.98\text{ nm}$), debido a que la estructura de la lisozima se encuentra extendida, alrededor de los $0.6\ \mu\text{s}$ la estructura empieza a compactarse y a formar una estructura estable. El valor promedio del radio de giro de la estructura plegada de la lisozima fue de 1.54 nm (Figura 30 b)), considerando como referencia el valor de 1.5 nm presentado por Vaiwala en 2021, nuestra simulación reproduce de manera adecuada el valor objetivo.

El tiempo total de la simulación fue de $4.2\ \mu\text{s}$, comprobando que el sistema no se deformó con el paso del tiempo.

La implementación del método para el cálculo de las cargas considerando un potencial tipo Slater propuesto por González-Melchor y colaboradores [21], permitió que el sistema con iones presentes, no colapsara.

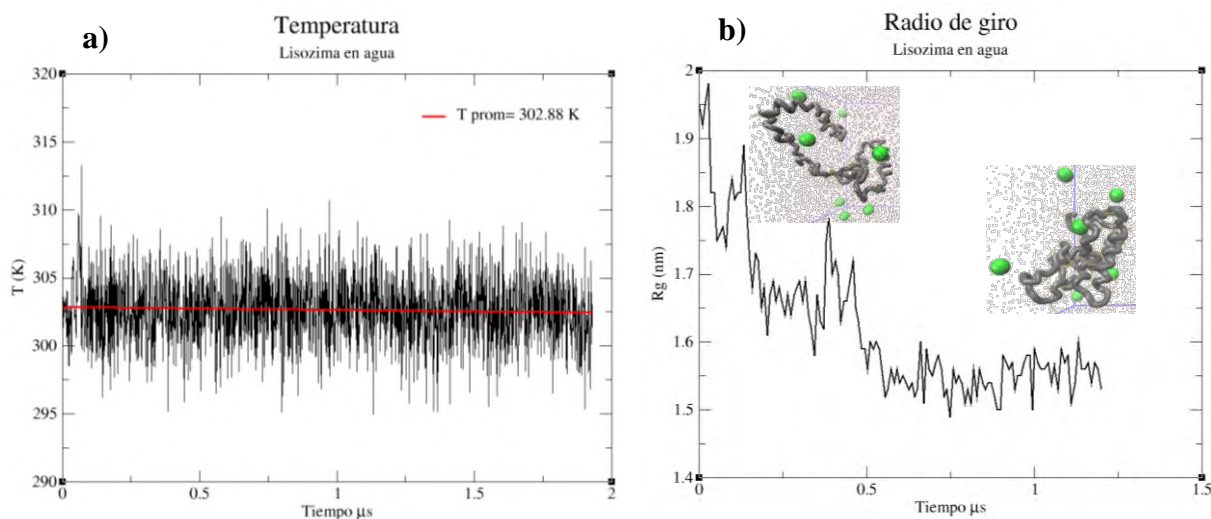


Figura 30. a) Temperatura del sistema agua-lisozima, b) Radio de giro de la lisozima en agua.

8.6 Estabilidad del sistema completo

La lisozima estable se insertó al sistema formado por la bicapa-agua-eriodictiol, sin embargo, con los parámetros originales, ésta no logró atravesar la bicapa y permaneció alrededor de la interfaz agua-bicapa (Figura 31), la simulación se ejecutó durante $0.3 \mu s$. Debido a esto los parámetros entre el agua y la bicapa lipídica con las esferas B, que conforman la estructura principal de la proteína se modificaron de tal forma que la proteína fuera más afín a la bicapa y más repulsiva para el agua, Tabla 12. Otra modificación, que se hizo al sistema fue la adición de una carga positiva al aminoácido Histidina y un contra ion para neutralizar la carga total del sistema, con la finalidad de modificar la estructura original de la lisozima y de esta forma pudiera atravesar la bicapa, usando como referencia el efecto de la carga en la conformación de los polielectrolitos en solución [21].

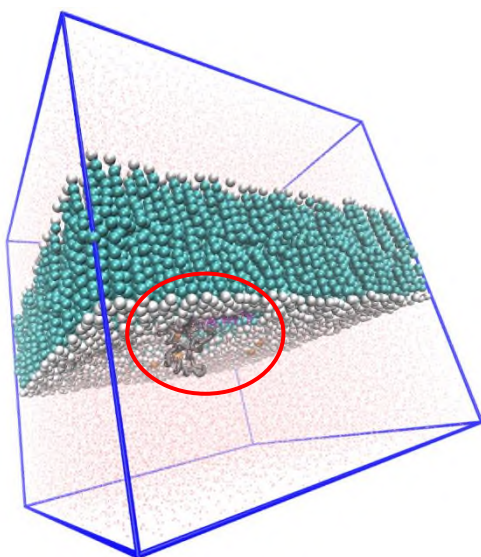
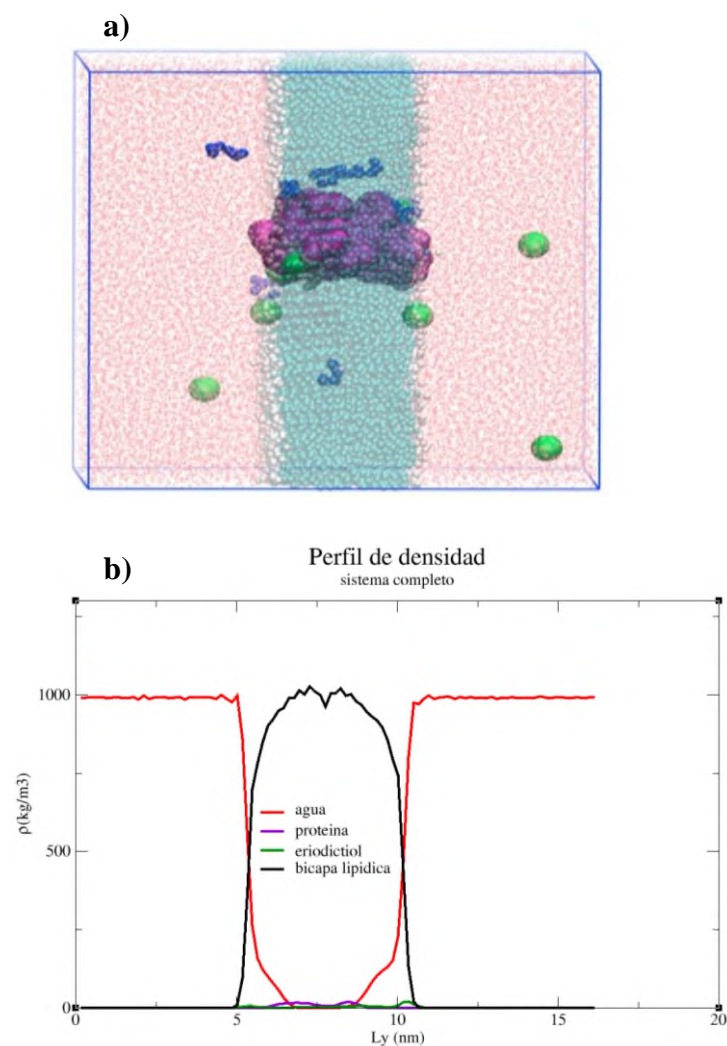


Tabla 12. Modificación de los parámetros de interacción

Modificación	a_{ij}
B-W	100
B-H	90
B-C	30

Figura 31. Lisozima en la bicapa usando los parámetros originales, el círculo rojo, indica la estructura de la lisozima en la interfase.

Posterior a estas modificaciones el sistema completo incluyendo al eriodictiol se simuló durante $5.0 \mu s$, tal como se esperaba la estructura final de la proteína era más alargada con respecto al modelo original y esto le permitió estar en contacto con el agua en ambos lados de la bicapa, atravesando perpendicularmente la interfaz. La Figura 32 a), muestra la caja de simulación del sistema completo, la estructura morada representa a la proteína, para una mejor visualización o apreciación se le dio un mayor volumen usando la herramienta del software VMD, las esferas verdes representan los iones de Cl^- necesarios para neutralizar la carga total del sistema, las estructuras en azul representan a la molécula de eriodictiol.



El perfil de densidad está dado en unidades reales, la densidad del agua se encuentra alrededor del valor experimental a $T = 300 K$, dado que el eriodictiol y la proteína están en una menor cantidad con respecto al agua y a la bicapa, la densidad es poco significativa, sin embargo, al realizar un aumento en esta región, se puede observar que el eriodictiol ingresa a la bicapa con ayuda de la proteína (Figura 33). Las moléculas de eriodictiol que se encuentran en la bicapa lejos de la proteína posiblemente se hayan difundido después de interactuar con esta, estas moléculas podrían eventualmente regresar a la proteína o llegar a la interfaz.

Figura 32. a) Sistema completo con la proteína atravesando la bicapa, b) perfil de densidad de los componentes del sistema.

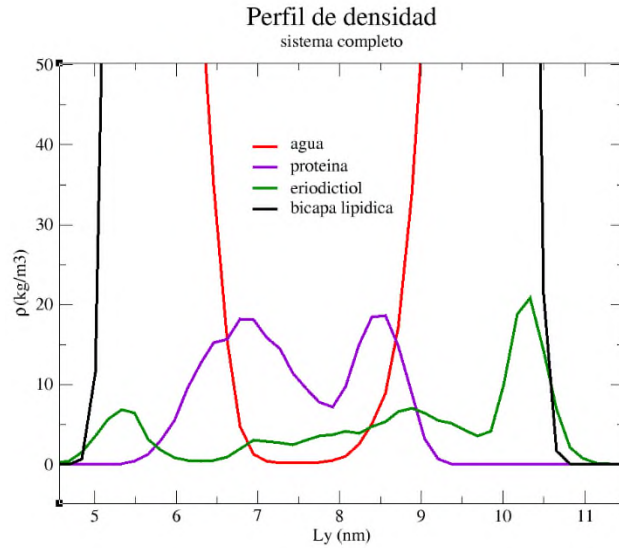


Figura 33. Aumento en la región del eriodictiol presente en el sistema completo

Notoriamente el eriodictiol ingresa a la bicapa con ayuda de los parámetros establecidos entre su estructura y la lisozima, por lo que la concentración de flavonoides en la interfase disminuye, en comparación con el sistema sin proteína, la Figura 34 muestra este comportamiento. Es claro que la presencia de la proteína promueve la difusión en la interfase bicapa-agua. Esto prueba que pese a la baja solubilidad de un ingrediente farmacéutico activo se pueden diseñar o simular sistemas que le permitan su ingreso al interior de la bicapa para posiblemente llegar a su sitio de acción.

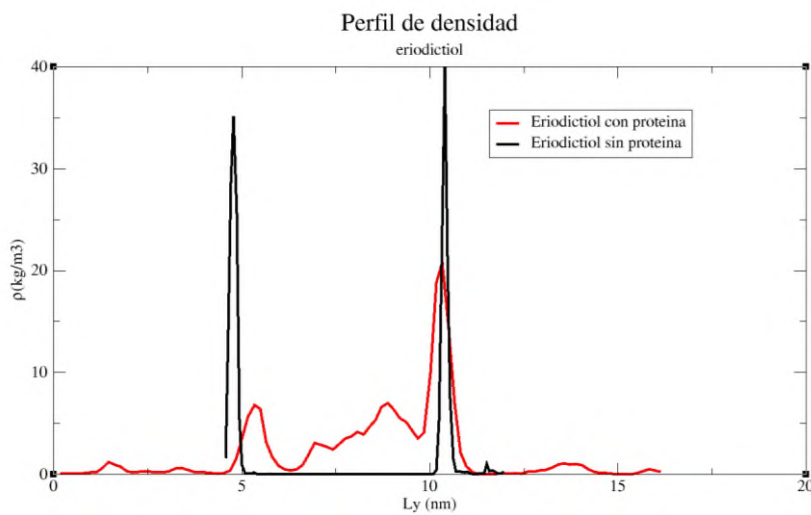


Figura 34. Perfil de densidad del eriodictiol en la bicapa con proteína y sin proteína.

8.7 Publicación y divulgación

Los resultados parciales de esta investigación fueron presentados en una sesión de posters en el 13th Meeting on Molecular Simulations llevado a cabo en noviembre 2023 en la ciudad de Cuernavaca, Morelos.

Los resultados finales obtenidos de la investigación fueron publicados en un artículo titulado “Absorption of active pharmaceutical ingredients in a protein/lipid bilayer by dissipative particle dynamics” en la revista Molecular Physics.

En la sección de anexos 10.5 y 10.6 se muestra la constancia de participación al evento mencionado y el artículo en su versión final como evidencias.

9. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo, la metodología DPD permitió simular el sistema complejo formado por la bicapa-proteína-ingrediente farmacéutico activo en tiempos muy cortos alrededor de los μs y con un costo computacional muy bajo.

La parametrización de nuevas moléculas representa un reto usando esta metodología, ya que al ser un método poco común no existe una base de datos con los parámetros establecidos, pero al realizar este estudio, se queda para poder tomarlo como punto de partida y construir nuevos sistemas.

Por otra parte, la simulación de proteínas en el software DL_meso usando el campo de fuerza genérico y el potencial armónico aquí propuesto, permitió la construcción y simulación de estructuras proteicas, dando resultados comparables con datos experimentales y previamente reportados.

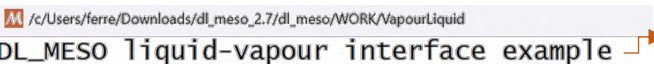
Cabe mencionar que, pese a que la lisozima es una enzima y no una proteína de membrana, se pudo simular su interacción modificando los parámetros de tal forma que logró atravesar la bicapa y estar en contacto con el agua en ambos lados, esto da pie a la construcción de proteínas más complejas que sí cumplan con la función de transportadores y que cuenten con sitios catalíticos de interés para el acoplamiento de moléculas con cierta actividad biológica.

10. ANEXOS

10.1 Archivos de entrada – Modelo de agua DPD

FIELD

Directorio en dónde se encuentra el archivo

 Nombre de la simulación

```
SPECIES 1
w 1.0 0.0 1000

INTERACTIONS 1
w w mdpd -50.0 25.0 0.0 0.0 0.0 1.0 12.4

CLOSE
```

Species n , indica cuantos tipos de especies tenemos presentes en la simulación, en este ejemplo únicamente tenemos una especie y corresponde al agua (w), $n=1$

w	1.0	0.0	1000
water (agua), nombre de la especie a simular	Masa de la partícula por especie	Carga de la partícula por especie	Número de partículas totales en la simulación

Interactions n , indica cuantos tipos de interacciones por pares hay en el sistema, en este caso solo hay una interacción y se trata de la interacción agua-agua, por lo tanto, $n=1$.

El siguiente renglón describe los tipos de interacción, así como los parámetros que le corresponden.

w	w	mdp	-50.0	25.0	0.0	0.0	0.0	1.0	12.4
water (agua)	water (agua)	Many- body DPD	A_{ij}	B_{ij}	C_{ij}	D_{ij}	E_{ij}	$r_{c,ij}$	γ_{ij}

mdp, corresponde al tipo de interacción que se utiliza, A_{ij}, B_{ij} ... etc, corresponde a los parámetros de la fuerza conservativa, $r_{c,ij}$ es el valor del radio de corte, γ_{ij} es el parámetro de la fuerza disipativa.

CONTROL

Este archivo contiene, las variables de control para correr la simulación, como, por ejemplo: las dimensiones de la caja de simulación, temperatura, radio de corte, tipo de interacción, etc. A continuación, se muestra el archivo CONTROL con toda la información que contiene.

Directorio en dónde se encuentra el archivo CONTROL

```
→ /c/Users/ferre/Downloads/dl_meso_2.7/dl_meso/WORK/VapourLiquid  
DL_MESO vapour-liquid interface example
```

```
volume 5.0 5.0 22.0  
temperature 1.0  
cutoff 1.0  
manybody cutoff 0.75  
  
timestep 0.01  
steps 500000  
equilibration steps 0  
scale temperature every 10  
trajectory 0 1000 2  
stats every 500  
stack size 100  
print every 1000  
job time 3600.0  
close time 200.0
```

```
ensemble nvt mdv  
finish
```

Las unidades mencionadas en estos archivos están dadas en unidades reducidas.

El volumen de la celda está dado por la dirección en L_x, L_y, L_z , para este ejemplo, $L_x = L_y = 5.0, L_z = 22.00$ considerando las dimensiones en unidades reducidas.

La temperatura es de 1.0, `cutoff` es el radio de corte considerado en la simulación.

`Manybody cutoff` corresponde al tipo de interacción, el valor de 0.75

corresponde al parámetro A_{ij} o a_{ij} , de la fuerza conservativa, este valor indica la repulsión entre una partícula i y una partícula j .⁵⁹

`Timestep` indica el valor de Δt , el paso del tiempo en la simulación, `steps` es el tiempo total de la simulación, `equilibration steps` equilibra el sistema en los primeros n pasos de la simulación, por defecto se considera desde el tiempo $n = 0$.

`Scale temperature every`, reajusta la temperatura del sistema cada n pasos durante el equilibrio, para este caso empieza el reajuste cuando $n = 10$.

`Trajectory`, este parámetro está dado por las tres direcciones i, j y k . Escribe los datos de las trayectorias en el archivo `HISTORY` que se empieza a generar.

El primer valor corresponde por defecto al tiempo de equilibrio, 0 (`equilibration steps`), el segundo valor corresponde al intervalo entre las configuraciones, 1000, y el tercer valor indica el nivel de datos se va a incluir (0: posiciones, 1: posiciones y velocidades, 2: posiciones, velocidades y fuerzas) para este caso el valor es 2, por lo tanto, guardará en el archivo `HISTORY`, las posiciones, velocidades y fuerzas.

`Stats every`, esto indica que cada n pasos del tiempo ($n = 500$), se acumularán los datos estadísticos y se escribirán en el archivo de salida `CORREL`, el cual incluye datos como la energía total, presión total, temperatura, ángulos de la molécula, etc.

`Stack size`, establece la medida móvil de la pila en n pasos del tiempo, para este caso el valor es de 100.

`Print every`, indica cada cuánto tiempo se deben imprimir los datos, para este sistema cada 1,000 pasos se van a imprimir los datos hasta llegar a los 500,000, que es el número de pasos totales en la simulación.

`Job time`, estable el tiempo máximo de trabajo en unidades de segundo, 3,600 s.

`Close time`, establece el tiempo de cierre de trabajo en segundos, 200 s.

Finalmente se escribe el ensamble que se usará en la simulación, para este caso se trata de un ensamble `nvt` y el algoritmo de integración `mdvv` (molecular dynamics velocity verlet).

10.2 Archivos de entrada – Eriodictiol en agua

FIELD

Eriodictyol-w 78aij

SPECIES 5

W 1.0 0.0 3000
OH2 1.0 0.0 0
ES 1.0 0.0 0
EO 1.0 0.0 0
C2 1.0 0.0 0

MOLECULES 1

erio

nummols 850

beads 7

OH2	-0.496532	0.425256	0.200000
OH2	-0.486114	0.355802	0.360001
ES	-0.567144	0.418310	0.310000
EO	-0.555568	0.348857	0.290001
C2	-0.631967	0.441462	0.280000
OH2	-0.427714	0.367697	0.244588
OH2	-0.536906	0.287830	0.3455583

bonds 8

harm	1	2	160.0	0.00
harm	1	3	160.0	0.00
harm	2	4	160.0	0.00
harm	3	4	160.0	0.00
harm	4	5	160.0	0.00
harm	5	6	160.0	0.00
harm	5	7	160.0	0.00
harm	6	7	160.0	0.00

angles 8

harm	1	2	4	5.0	90.0
harm	1	3	4	5.0	90.0
harm	2	4	3	5.0	90.0
harm	2	1	3	5.0	90.0
harm	3	4	5	5.0	120.0
harm	5	7	6	5.0	60.0
harm	6	5	7	5.0	60.0
harm	5	6	7	5.0	60.0

dihedral 1

harm 3 4 5 6 10 80

finish

INTERACTIONS 15

W	W	dpd	78.00	1.00	4.500
W	OH2	dpd	96.09	1.00	4.5000
W	EO	dpd	91.17	1.00	4.5000
W	ES	dpd	96.57	1.00	4.5000
W	C2	dpd	118.000	1.00	4.5000
OH2	OH2	dpd	71.0000	1.00	4.5000
OH2	C2	dpd	80.0900	1.00	4.5000
OH2	EO	dpd	73.3100	1.00	4.5000
OH2	ES	dpd	72.6300	1.00	4.5000
C2	C2	dpd	75.0000	1.00	4.5000
C2	EO	dpd	76.7800	1.00	4.5000
C2	ES	dpd	74.5000	1.00	4.5000
EO	EO	dpd	75.5000	1.00	4.5000
EO	ES	dpd	77.0100	1.00	4.5000
ES	ES	dpd	75.0000	1.00	4.5000

close

CONTROL

```
volume 10.0 10.0 20.0
temperature 1.0
cutoff 1.0
timestep 0.03
steps 600000
equilibration steps 100000
scale temperature every 10
trajectory 100000 10000
stats every 500
stack size 100
print every 1000
job time 14000.0
close time 200.0

ensemble nvt mdvv
```

10.3 Archivos de entrada – péptido 1L4X

FIELD

```
DL_MESO  $\alpha$ -1L4X in water
SPECIES 8
W      1.0 0.0 2959
B      1.0 0.0 0
p4     1.0 0.0 0
p15    1.0 -1.0 0
p6     1.0 0.0 0
p16    1.0 1.0 0
p5     1.0 0.0 0
p8     1.0 1.0 0

MOLECULES 1
1l4x
nummols 1
beads 41

dihedrals 12
harm 1 2 3 4 10 50.00
harm 2 3 4 5 10 50.00
harm 3 4 5 6 10 50.00
harm 4 5 6 7 10 50.00
harm 5 6 7 8 10 50.00
harm 6 7 8 9 10 50.00
harm 7 8 9 10 10 50.00
harm 8 9 10 11 10 50.00
harm 9 10 11 12 10 50.00
harm 10 11 12 13 10 50.00
harm 11 12 13 14 10 50.00
harm 12 13 14 15 10 50.00
finish

INTERACTIONS 36
W      W      dpd 78.0 1.0 4.5
W      B      dpd 78.0 1.0 4.5
W      p4     dpd 91.0 1.0 4.5
W      p5     dpd 93.0 1.0 4.5
W      p6     dpd 94.0 1.0 4.5
W      p8     dpd 73.0 1.0 4.5
W      p15    dpd 68.0 1.0 4.5
W      p16    dpd 77.0 1.0 4.5
B      B      dpd 78.0 1.0 4.5
B      p4     dpd 80.0 1.0 4.5
B      p5     dpd 77.0 1.0 4.5
B      p6     dpd 77.0 1.0 4.5
B      p8     dpd 72.0 1.0 4.5
B      p15    dpd 72.0 1.0 4.5
B      p16    dpd 75.0 1.0 4.5
p4     p4     dpd 78.0 1.0 4.5
p4     p5     dpd 73.0 1.0 4.5
p4     p6     dpd 74.0 1.0 4.5
p4     p8     dpd 80.0 1.0 4.5
p4     p15    dpd 96.0 1.0 4.5
p4     p16    dpd 101.0 1.0 4.5
p5     p5     dpd 78.0 1.0 4.5
p5     p6     dpd 72.0 1.0 4.5
p5     p8     dpd 78.0 1.0 4.5
p5     p15    dpd 95.0 1.0 4.5
p5     p16    dpd 100.0 1.0 4.5
p6     p6     dpd 78.0 1.0 4.5
p6     p8     dpd 78.0 1.0 4.5
p6     p15    dpd 97.0 1.0 4.5
p6     p16    dpd 101.0 1.0 4.5
p8     p8     dpd 78.0 1.0 4.5
p8     p15    dpd 63.0 1.0 4.5
p8     p16    dpd 68.0 1.0 4.5
p15    p15    dpd 105.0 1.0 4.5
p15    p16    dpd 56.0 1.0 4.5
p16    p16    dpd 105.0 1.0 4.5

close
```

CONTROL

```
DL_MESO  $\alpha$ -1L4X in water

volume 1000.0
temperature 1.0
cutoff 1.0
electrostatic cutoff 1.6

timestep 0.01
steps 500000
equilibration steps 1000
scale temperature every 100
trajectory 0 1000
stats every 1000
stack size 1000
print every 1000
job time 7200.0
close time 100.0

ensemble nvt mdv

ewald sum 0.9695 5 5 5
permittivity constant 13.87
Smear slater approx
Smear beta 0.929 overlap

finish
```

10.4 Archivo CONTROL de entrada – Sistema completo

CONTROL

```
volume 16522.0
temperature 1.0
cutoff 1.0
electrostatic cutoff 3.0
global bonds

timestep 0.01
steps 250000
equilibration steps 0
scale temperature every 1000
trajectory 0 1000
stats every 1000
stack size 1000
print every 1000
job time 2000000.0
close time 100.0

ensemble nvt mdvv

ewald sum 0.9695 5 5 5
permittivity constant 13.87
Smear slater approx
Smear beta 0.929 overlap

finish
```

10.5 Constancia de asistencia al congreso



Al 5 de diciembre de 2023 se extiende la presente
CONSTANCIA DE PARTICIPACIÓN EN
EL 13º MEETING ON MOLECULAR SIMULATIONS

A

Martha Ferrer Guadalupe,

de Universidad del Papalcapán

Por haber presentado el poster

Parameterization of eriodictyol in water and its stability in lipid bilayer using
dissipative particle dynamics simulations,

descritas en el programa adjunto y efectuadas en

formato de videoconferencia

del 21 al 22 de noviembre de 2023

A nombre del Comité Organizador,

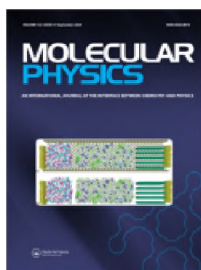
Dr. Humberto Saint Martin Posada
hstmartin@icf.unam.mx



Dr. César Millán Pacheco
cmp@uaem.mx



10.6 Artículo científico



Molecular Physics

An International Journal at the Interface Between Chemistry and Physics

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/tmph20



Absorption of active pharmaceutical ingredients in a protein/lipid bilayer by dissipative particle dynamics

Martha Ferrer-Guadalupe, Javier Duarte-Mendoza, F. Noé Mendoza-Ambrosio & José Alejandro

To cite this article: Martha Ferrer-Guadalupe, Javier Duarte-Mendoza, F. Noé Mendoza-Ambrosio & José Alejandro (27 Aug 2024): Absorption of active pharmaceutical ingredients in a protein/lipid bilayer by dissipative particle dynamics, Molecular Physics, DOI: [10.1080/00268976.2024.2394624](https://doi.org/10.1080/00268976.2024.2394624)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00268976.2024.2394624>

 View supplementary material [↗](#)

 Published online: 27 Aug 2024.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 18

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tmph20>



Absorption of active pharmaceutical ingredients in a protein/lipid bilayer by dissipative particle dynamics

Martha Ferrer-Guadalupe^a, Javier Duarte-Mendoza^b, F. Noé Mendoza-Ambrosio^c and José Alejandro^b

^aDivisión de Estudios de Posgrado, Maestría en Ciencias Químicas, Universidad del Papaloapan, Tuxtepec, Oaxaca, México; ^bDepartamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Ciudad de México, México; ^cInstituto de Química, Universidad del Papaloapan, Tuxtepec, Oaxaca, México

ABSTRACT

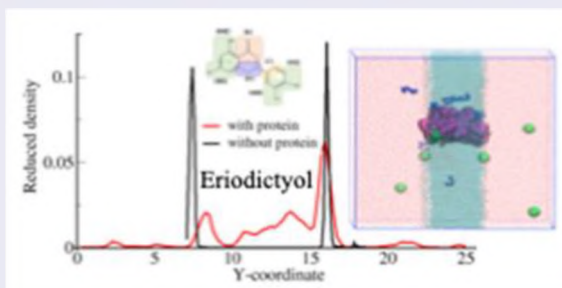
Mesoscopic simulations are performed to study the absorption of eriodictyol and favipiravir for a charged protein inserted in a lipid bilayer. The dissipative particle dynamics (DPD) force field parameters of both compounds are obtained to approximate the experimental solubility in water. The lipid bilayer has 6 hydrocarbon tail beads and a head group. Electrostatic interactions are treated by Ewald sums with charge distributions to avoid the formation of ion pairs. The helical structure of the protein is maintained by using a harmonic potential on the dihedral angles of the backbone beads. The potential is successfully applied to an α -helix 1L4X and lysozyme proteins. The calculated radius of gyration of lysozyme is around 1.6 nm compared to ~ 1.5 nm reported by Vaiwala et al. [Soft Matter, **17** (42), 9772–9785 (2021). doi:10.1039/D1SM01194D] who used a slightly different approach to maintain the helical structure. A charged lysozyme-type protein is used as a model within the lipid bilayer and it is in contact with water on both sides of the bilayer. The active ingredients without protein are found at the interface of the lipid bilayer but their concentration decreases when the protein is included because some of them diffuse to the interior of the protein.

ARTICLE HISTORY

Received 3 May 2024
Accepted 12 August 2024

KEYWORDS

Protein-ligand complex; bilayers; drug solubility; flavonoids; favipiravir



1. Introduction

Knowledge of the interaction of flavonoids with the lipid bilayer is still limited and the importance that the application of these polyphenols has had in the treatment of various illness means that some research is aimed at trying to understand these interactions. Kapral-Piotrowska et al. [1], investigated the localisation and interaction of two flavonoids in the lipid membrane of liposomes of two different phospholipids, with the help of two spectrophotometric techniques NMR and FTIR and found that flavonoids have preference for the polar group of phospholipids. The groups of Mathews et al. [2] and

Mandic et al. [3] are studying the protection offered by flavonoids as antioxidants of lipid membranes, combined with biopolymers and nanoparticles. The NMR and FTIR experiments were developed for bilayers without a protein. When the protein is inserted into the lipid bilayer, the flavonoid interacts with both the polar part of the bilayer and the polar regions of the protein. Fluorescence spectroscopy is the most commonly used experimental technique to study molecular interactions. Li et al. [4] investigated the interaction mechanism between whey protein isolate and flavonoids in a buffer solution using spectrofluorometric and docking methods. It was found

CONTACT José Alejandro  jra@xanum.uam.mx  Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Ciudad de México 09340, México

 Supplemental data for this article can be accessed online at <http://dx.doi.org/10.1080/00268976.2024.2394624>.

that the flavonoids with electronegative groups had a high binding performance. The interaction between the flavonoid pelargonidin and dairy proteins was investigated using fluorescence experiments also on buffer solutions at different concentrations. The analysis of the fluorescence spectroscopy data suggested that the proteins had one or two binding sites for pelargonidin [5].

From a simulation point of view the DPD method is a well-established method that has been used to understand macroscopic phenomena such as the spontaneous ordering of molecules on mesoscopic length and time scales [6, 7]. Solvents and low molar mass compounds are represented in DPD by beads or clusters containing several molecules. Large molecules, such as polymers, are formed from several interconnected beads. The trajectory of the beads is obtained by solving the Newtonian equations of motion with interactions that include conservative, dissipative, and random forces. Momentum is preserved and hydrodynamic effects are correctly included.

In 2011, G. Guigas et al. [8] reviewed approaches and results for model membranes and proteins without secondary structure using DPD. Orozco et al. [9] reviewed the coarse-grained methods, explained their physical foundations and their range of applicability for flexible proteins. Molecular simulations have been used to describe the mechanism of binding and permeation of small molecules with biological membranes [10].

One of the main problems in predicting experimental properties lies in the force field parameters used in DPD simulations. In recent years, efforts have been made to obtain reliable values. Groot and Rabone [11] studied biological phosphatidylethanolamine membranes and the calculated membrane structure reproduced that obtained from full atomistic simulations and with experimental data. Anderson et al. [12] developed a systematic procedure using water-octanol partition coefficients, complemented by water-octanol phase equilibria and pure liquid phase density data. DPD parameters were reported for alcohols and polyalcohols, amines, ethers, and simple aromatics and alkanes. The critical micellar concentration of selected alkyl ethoxylate surfactants was calculated to test the transferability of the parameters. Steinmetz et al. [13] proposed a parameterisation method based on the use of the Flory-Huggins parameter between DPD beads to calculate solute/solvent interactions for various mixtures of polar molecules, including water, acetone, acetic acid, and 2-propanol. The calculated interfacial tensions agreed with the experimental data. Lavagnini et al. [14] proposed a method to calculate bead interaction parameters for DPD simulations. The method uses *ab initio* calculations of the gas phase molecular electrostatic potential surfaces of

molecular fragments where bead transfer free energies were obtained. The parameters reproduce well the experimentally values of critical micelle concentration and aggregation number for 22 studied surfactants. Biological membranes are important systems that can be used for drug delivery vehicles and biosensors. Shillcock and Lipowski [15] reviewed computational models of such systems, in particular the fusion of a vesicle with a planar membrane.

The conservative force in DPD is mathematically well defined at $r = 0$, allowing complete overlap between particles, but in the case of charged beads the situation is different because oppositely charged atoms can form artificial clusters of ions. Groot [16] proposed a method where the electrostatic field is resolved locally in a network. González-Melchor et al. [17] proposed a method in which the standard Ewald summation method can be used in DPD simulations if a Slater-type charge distribution between beads is used. The method was applied to simulate aqueous ionic solutions of polyelectrolytes. The addition of electrostatic interactions in conservative DPD forces has enabled the simulation of charged systems such as cationic lipid bilayers [18], phospholipid bilayers [19], and proteins [20]. Vaiwala and Ayappa [20] reported the force field of 20 amino acids to be used in DPD simulations with water. The backbone beads are centred on the C_α atoms of the amino acid residues. They calculated the electrostatic potential by iteratively solving the Poisson equation in real-space lattices. The parameters are capable of forming the α -helix and β -sheet structures if a double basin potential angle is used between three consecutive beads along the backbone chain with equilibrium angles $\theta_1 = 90^\circ$ and $\theta_2 = 120^\circ$. The dual basin potential is the product of two harmonic functions for angles. The DPD results were compared to all atom simulations. The DPD radius of gyration for the lysozyme protein having 129 residues was ~ 1.5 nm compared to 1.4 nm for the all-atom simulations. Force field parameters capture the folding and unfolding states of proteins. Vaiwala and Ayappa [20] stated that the repulsion parameters of the proteins used in their study are compatible with existing repulsion parameters used for phospholipid membranes, allowing the study of protein-membrane systems without significant reparameterization. A more computationally expensive polarisable model for amino acids and water in DPD [21] simulations has also been proposed.

It is our interest to study the absorption of active pharmaceutical ingredients (APIs) with a protein in the lipid bilayer system to understand the effect that molecular interactions have on the diffusion process and the binding energy between the protein-ligand complex. We have chosen eriodictyol and favipiravir as the starting

points. Eriodictyol is found in medicinal plants and it is considered to be antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, neuroprotective, cardioprotective, anti-diabetic, anti-obesity, hepatoprotective, among other applications [4, 22, 23]

Favipiravir is an antiviral drug used to manage influenza and it may be a promising candidate for the treatment against the SARS-CoV-2 infection [24]. Eriodictyol and favipiravir are almost insoluble in water and there is significant interest in finding mixtures of solvents that increase their solubility.

In view of the advances in the development of force field parameters for DPD simulations for the different components of the system, we decided to carry out this project using this mesoscopic method. The DPD parameters of eriodictyol and favipiravir are obtained in this work using a method proposed by Lavagnini et al. [14] and Anderson et al. [12] and their solubility in water. The initial parameters of water, lipid bilayers and proteins are taken from the literature. Lysozyme was chosen because the force field is well known and has the same molecular characteristics, from simulation point of view, as a transmembrane protein. We could not find any reported DPD simulation that studies a system similar to the one we are performing in this work. Simulations are performed using the DL_MESO [25] package. That program does not have implemented the double-basin angle potential that Vaiwala et al. [20] used to maintain

the α -helix structure; instead, we successfully used a harmonic potential for the dihedral angles of the backbone beads.

The geometry of all the molecules studied in this work is shown in Figure 1. All atoms and DPD versions of the molecular structures are given.

The work is organised as follows: Section 2 contains the DPD equations for forces used in simulations. The simulation details are given in Section 3. The parameterisation procedure used for eriodictyol and favipiravir is provided in Section 4. Details and results of the simulations for various bilayer systems are provided in Section 5. Finally, Conclusions and References are given.

2. DPD simulations

A DPD system consists of beads that interact with conservative (\mathbf{F}_{ij}^C), dissipative (\mathbf{F}_{ij}^D) and random (\mathbf{F}_{ij}^R) forces that are calculated within a cutoff radius, r_c and satisfy Newton's second law [17].

The conservative force is,

$$\mathbf{F}_{ij}^C = A_{ij}\omega^C(r_{ij})\hat{\mathbf{r}}_{ij} \quad (1)$$

where $\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$ with \mathbf{r}_i the position of bead i , $r_{ij} = |\mathbf{r}_{ij}|$ is the distance between beads i and j , $\hat{\mathbf{r}}_{ij} = \mathbf{r}_{ij}/r_{ij}$, A_{ij} is the parameter that modulates the intensity of the interaction and $\omega^C(r_{ij})$ is a weight function.

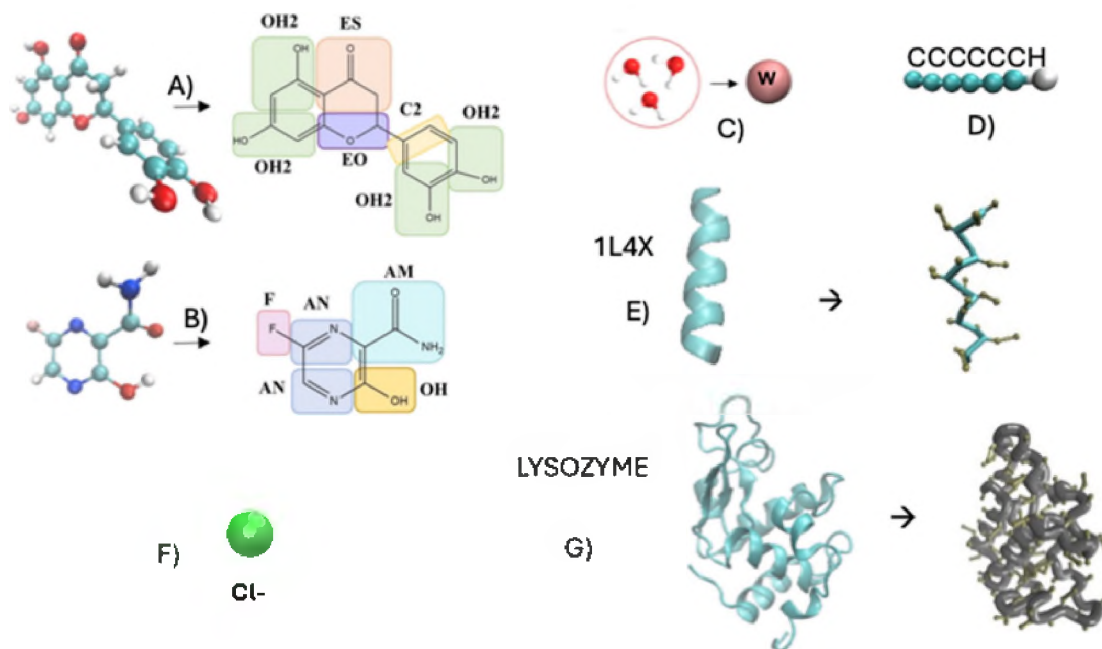


Figure 1. (A) Eriodictyol (7 beads). (B) Favipiravir (5 beads). (C) Water (1 bead). (D) hydrocarbon chain with a polar head group, HC6 (7 beads). (E) α -helix protein 1L4X (41 beads). (F) Chlorine ions (1 bead), Cl⁻. (G) Lysozyme protein (301 beads). The colour code for all atom geometries is: red for oxygens, cyan for carbons, white for hydrogens, blue for nitrogens, orange for fluorine, and green for ions.

The dissipative force is,

$$\mathbf{F}^D = -\gamma \omega^D(r_{ij})(\mathbf{v}_{ij} \cdot \hat{\mathbf{r}}_{ij})\hat{\mathbf{r}}_{ij} \quad (2)$$

where $\mathbf{v}_{ij} = \mathbf{v}_i - \mathbf{v}_j$ is the relative velocity between beads i and j , γ is a coefficient controlling the intensity of the frictional force between DPD beads and $\omega^D(r_{ij})$ is the weight function describing the variation of the friction coefficient with distance.

The random force is,

$$\mathbf{F}_{ij}^R = \sigma \omega^R(r_{ij})\xi_{ij}\hat{\mathbf{r}}_{ij} \quad (3)$$

where σ determines the magnitude of the random force between pairs of beads, ξ_{ij} is a random number uniformly distributed between 0 and 1 with Gaussian distribution, zero mean, and unit variance while $\omega^R(r_{ij})$ is a weight function. The dissipative and random forces are related through the fluctuation-dissipation theorem,

$$\sigma^2 = 2\gamma k_B T \quad (4)$$

where k_B is the Boltzmann constant and the canonical distribution is generated (constant number of particles N , volume V , and absolute temperature T),

The weight functions are given by

$$w^C(r_{ij}) = w^R(r_{ij}) = \sqrt{w^D(r_{ij})} = w(r_{ij}) \quad (5)$$

where

$$w(r_{ij}) = \begin{cases} (1 - r_{ij}/r_c), & \text{if } r_{ij} \leq r_c \\ 0, & \text{if } r_{ij} > r_c \end{cases} \quad (6)$$

The intramolecular terms considered are the bonds between pairs of beads,

$$U(r_{ij}) = \frac{k_r}{2}(r_{ij} - r_0)^2 \quad (7)$$

where k_r is the spring constant and r_0 is the equilibrium bond distance.

The bond angles between each three beads are defined by,

$$U(\theta_{ijk}) = \frac{k_\theta}{2}(\theta_{ijk} - \theta_0)^2 \quad (8)$$

where k_θ is the spring constant and θ_0 defines the equilibrium angle.

A second function used for bond angles is,

$$U(\theta_{ijk}) = A[1 + \cos(m\theta - \delta)] \quad (9)$$

where A , m and δ are constants.

The potential for the dihedral angle is defined by a harmonic oscillator,

$$U(\phi_{ijkl}) = \frac{k_\phi}{2}(\phi_{ijkl} - \phi_0)^2 \quad (10)$$

where k_ϕ is the spring constant and ϕ_0 defines the equilibrium dihedral angle.

The conservative potential for interactions between a pair of beads also contains the electrostatic interactions,

$$U(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon_0 r_{ij}} \quad (11)$$

where q_i is the partial charge on bead i and ϵ_0 is the vacuum dielectric permittivity.

Electrostatic interactions are handled by the method of Ewald sums with charge distributions to eliminate divergence at $r_{ij} = 0$ and avoid the formation of ion pairs,

$$\rho(r_{ij}) = \frac{q}{\pi \lambda^3} e^{-2r_{ij}/\lambda} \quad (12)$$

where λ is the decay length of the charge. When Equation (12) is integrated over space the total charge is q . The details of this method were reported by González-Melchor et al. [17] and it is implemented in DL_MESO program [25].

3. Simulation details

The DPD equations of motion are solved using the velocity Verlet algorithm. The DPD simulations are performed in the NVT ensemble with periodic boundary conditions in the three directions. The velocity Verlet thermostat (DPD thermostat) implemented in DL_MESO is used. Groot and Rabone [11] provided an explanation about mapping the DPD length and time scales to match the experimental density, compressibility factor, and diffusion coefficient of water. In the case of a bead containing 3 water molecules the reduced bead density is $\rho r_c^3 = 3$ with an interaction radius of $r_c = 0.646$ nm, a time scale $\tau = 88$ ps and an interaction parameter $A_{ww} = 78$. The time step to integrate the equation of motion is $0.01\tau = 0.88$ ps. The simulations are performed in reduced DPD units assuming that $r_c = \tau = k_B T = m = 1$. All the simulations are carried out in cubic cells. Other simulation details for systems studied in this work are given below. In addition, (NP_NAT) simulations (constant number of particles, normal pressure, constant area and temperature) with a velocity-Verlet type of thermostat and Langevin barostat were performed with parameters $\tau_p = 2.0$ and $\gamma_p = 1.0$ to test the stability of lipid/water/lysozyme/API system and equivalence with NVT simulations.

4. Parametrization of APIs

In this work, eriodictyol [23] and favipiravir [26, 27] were parameterised. The DPD beads were selected to span multiple atoms and resemble functional groups as shown in Figure 1(A,B). The geometry of the DPD beads

was assigned to maintain the structure of the original molecule. The reduced box lengths in the NVT simulations were $L_x = L_z = 10.0$ and $L_y = 20.0$ and the systems contained 3000 water beads and 850 molecules for each active ingredient. The parameterisation was based on Lavagnini et al. [14] and Anderson et al. [12] methodologies, where A_{ij} are reported for different functional groups. The repulsive parameters of the conservative forces in those works were obtained from $A_{ij} = (A_{ii} + A_{jj})/2 + \delta A_{ij}$ where δA_{ij} was calculated from the change in free energy for the transfer of bead i from pure liquid to a dilute solution in bead j . In this work, the initial parameters for DPD beads OH2, ES, EO, C2 for eriodictyol and AM, OH and F for favipiravir were taken from those authors but δA_{ij} was modified to approach the experimental solubility of the active ingredients in water, 0.07 g/L for eriodictyol [28] and 2.94 g/L for favipiravir [29]. In the calculations of Lavagnini et al. [14] and Anderson et al. [12] the DPD water bead contained one molecule and they used $A_{ww} = 25$. To be consistent with the parameters reported by Vaiwala et al. [20] for a generic protein force field, as we will see below, the value of $A_{ww} = 78$ was used to include three water molecules in one bead, see Figure 1(C). The simulations at 298.15 K were equilibrated for 88 ns and the density profiles were obtained for an additional 440 ns. The average density profile for a component i along the Y-coordinate direction is,

$$\rho_i(y) = \frac{N_i(y)}{\Delta V} \quad (13)$$

where $N_i(y)$ is the number of molecules with positions between y and $y + \Delta y$. The variable $\Delta V = L_x L_z \Delta y$ is the volume of one slab.

Figure 2(A,B) show a snapshot of eriodictyol in water and its density profiles. The results of favipiravir are shown in Figure 2(C,D). The calculated solubilities are 0.1 g/L and 0 g/L for eriodictyol and favipiravir, respectively, close to the experimental values.

The solubility, S , in g/L was estimated using,

$$S = \frac{\rho_i(y) \times 1000}{\rho_w(y)} \quad (14)$$

where $\rho_i(y)$ and $\rho_w(y)$ are density profiles of the active ingredient i and water, respectively.

The pair interaction parameters for beads in eriodictyol, favipiravir and water are given in Table 1. The CONTROL and FIELD files used in the DL_MESO program are also provided as a Supplementary Information in Table S1.

Table 1. DPD parameters for eriodictyol, favipiravir and water.

Eriodictyol					
A_{ij}	W	OH2	ES	EO	C2
W	78.00	96.09	96.57	91.17	118.0
OH2		71.00	72.63	73.31	80.09
ES			75.00	77.01	74.50
EO				75.5	76.78
C2					75.00
Favipiravir					
A_{ij}	W	AM	OH	AN	F
W	78.00	96.57	96.09	118.00	96.17
AM		75.00	67.25	80.00	67.63
OH			67.00	80.00	66.86
AN				80.00	80.00
F					67.00

5. Results

Once the DPD parameters of eriodictyol and favipiravir were obtained, several systems were prepared before studying the protein/ligand complex within a lipid bilayer. Thus, the formation of a lipid bilayer is described, a lipid bilayer with active ingredients, an α -helix 14LX and lysozyme proteins in water. Finally, a lipid bilayer with lysozyme and active ingredients is studied. All simulations were performed using the mesoscale simulation package DL_MESO [25] on the NVT ensemble.

5.1. Lipid bilayer

The lipid bilayer was adapted from Shillcock et al. [15]. The system contained 35,152 water DPD beads where each bead has three water molecules, see Figure 1(C), and 2000 amphiphiles with a polar head group and six beads that form the hydrophobic tail HC6, see Figure 1(D). The potential bond angles are defined by Equation (9) with the parameters $A = 20$, $m = 1$ and $\delta = 0$. The model does not have dihedral angles. The DPD parameters of repulsion (A_{ij}), the intensity of the dissipative force (γ), the spring constant (k_r) and the equilibrium distance (r_0) for the bonds are given in Table 2. The reduced density was 3 and the volume was determined by the total number of beads in the system divided by density. The simulation box was a cube with dimensions $L_x = L_y = L_z$ where $L_x = V^{1/3} = 16384^{1/3} = 25.3984r_c$. The reduced time step was 0.03 and a limiting halo of 2.0 was used, which is necessary in the DL_MESO program. The value $A_{ij} = 25$ from Shillcock et al. was changed to 78 to include three water molecules in the DPD water beads. Initially, water and amphiphiles were randomly distributed in the box and the simulation was performed at 298.15 K for 2.5 μ s. The bilayer was formed and started to be stable after 0.75 μ s. The average density profiles and temperature were calculated. Figure 3(A) shows a snapshot of the final lipid bilayer. The density profile of water,

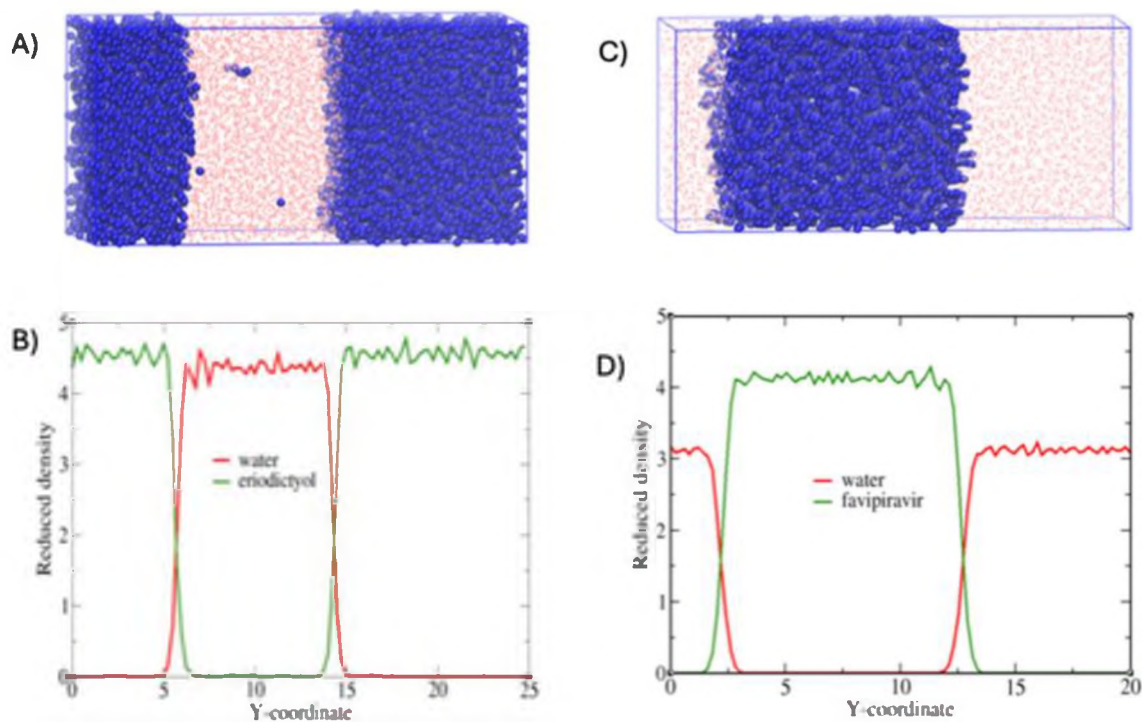


Figure 2. (A) Snapshot for eriodictyol in water. (B) Density profile of eriodictyol and water. (C) Snapshot for favipiravir in water. (D) Density profile of favipiravir and water. The results of water and active ingredients are shown with red and green lines, respectively.

Table 2. DPD parameters for the water-bilayer interactions taken from Shillcock et al. [15] but the values A_{ij} were changed to consider water beads with three water molecules.

pairs	A_{ij}	γ_{ij}	k_r	τ_0
HH	78	4.5	128	0.5
CC	78	4.5	128	0.5
WW	78	4.5	128	0.5
HW	88	4.5	128	0.5
HC	103	9.0	128	0.5
CW	128	20	128	0.5

Note: Shillcock et al. used beads with one water molecule.

hydrocarbon tail, and head group of C6H amphiphiles are shown in Figure 3(B). The average temperature shown in Figure 3(C) is 305 K after the equilibrium period. The CONTROL and FIELD files used in DL_MESO program are provided as a Supplementary Information in Table S2.

5.2. Lipid bilayer with APIs

The active ingredients were added to the lipid bilayer formed in the previous section. The 15 DPD molecules of eriodictyol or favipiravir were initially located within the water region to ensure that none of them were within the lipid bilayer. The dimensions of a cubic cell were determined using $L = V^{1/3}$. The DPD parameters used

in these simulations are given in Table 3. The simulations were equilibrated for 1.06 μ s and average properties were obtained for an additional 4.0 μ s. A snapshot of the final system for eriodictyol is shown in Figure 4(A). The density profiles of eriodictyol and favipiravir are shown in Figure 4(B,C), respectively. The active ingredients are located at the interface of the water-lipid bilayer. The eriodictyol molecules have a preference for the polar group of the lipid bilayer in agreement with experimental findings from NMR and FTIR measurements [1]. The insets in both figures show a zoom of the interface region. A very small amount of eriodictyol is observed within the lipid region. The temperature is shown in Figure 4(D). The CONTROL and FIELD files used in the DL_MESO program are provided as a Supplementary Information in Table S3.

5.3. α -1L4X and lysozyme proteins in water

The dual basin potential angle, $U_{backbone}^A(\theta) = k_\theta(\theta - \theta_1)^2(\theta - \theta_2)^2$, used by Vaiwala et al. [20] to maintain the α -helix and β -sheet structures is not implemented in the DL_MESO program. The potential takes three consecutive beads (B-B-B) along the backbone with the equilibrium angles $\theta_1 = 90^\circ$ and $\theta_2 = 120^\circ$, which correspond to the backbone angles for α -helix and β -sheet structures,

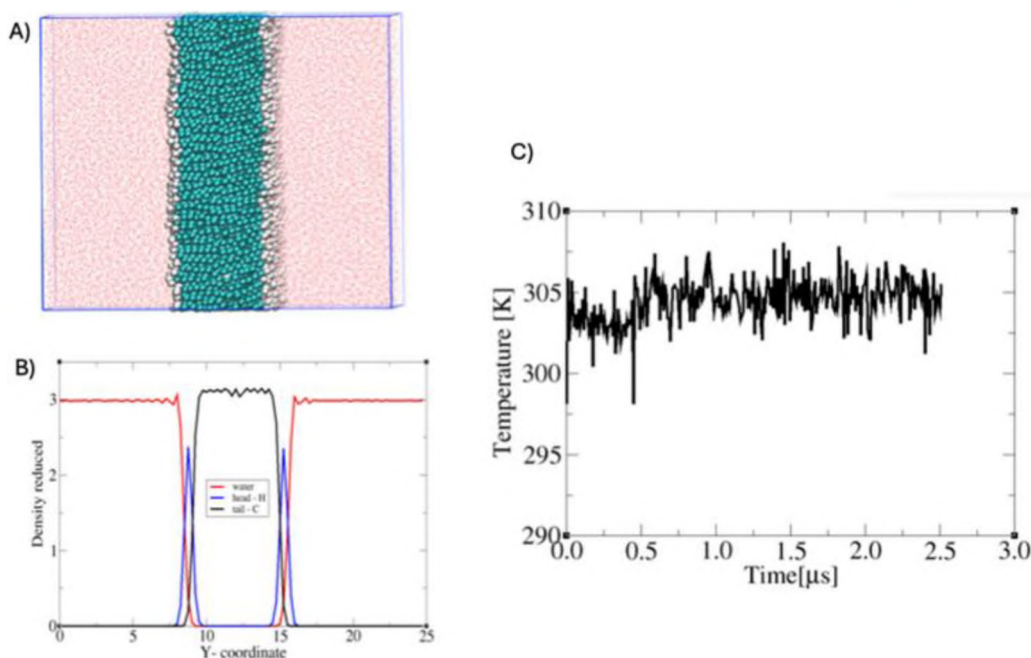


Figure 3. (A) Snapshot of a lipid bilayer. (B) Density profile of water (red line), head group (blue line) and hydrocarbon chain (black line). (C) Temperature as a function of time.

Table 3. DPD parameters for water-bilayer, eriodictyol-bilayer, and favipiravir-bilayer interactions.

Eriodictyol-bilayer				
A_{ij}	OH2	ES	EO	C2
H	74.41	76.48	76.73	76.48
C	120.29	120.29	120.49	120.99
Favipiravir-bilayer				
A_{ij}	AM	OH	AN	F
H	76.49	72.29	78.99	72.29
C	111.49	107.29	113.99	107.29

Note: The parameters A_{ij} were modified to be 78 in water beads instead of 25 used in Lavagnini et al. [14] and Anderson et al. [12].

respectively. Instead, we used a harmonic potential for dihedral bonds, see Equation (10), formed by 4 consecutive beads in the backbone chain. To test this potential, two simulations were performed for proteins, first for α -helix 1L4X and second for lysozyme, see Figure 1(E,G). The program Bendix [31] was used to visualise and draw the helix structure. The parameters for the dihedral parameters in Equation (10) were $k_{\phi} = 10.0$ and $\phi_0 = 50.0$. The number of water beads was 9816. The geometry of α -helix 1L4X and lysozyme from an all-atoms structure to a DPD version was obtained with the program martinize [30] which was developed to convert molecules of all atom models to coarse-grained sites. Coarse-grained sites in martinize are defined slightly

different than beads in DPD. Therefore, it was necessary to manually manipulate the addition or removal of some beads to obtain the correct number of DPD beads in the protein. The main changes occur in the amino acids outside the backbone. The number of DPD beads, in the end, were 41 for α -helix 1L4X and 301 for lysozyme. The number of water beads was 2959 for α -helix 1L4X and 9816 for lysozyme. The same number of beads used by Vaiwala et al. [20]. In both cases the initial geometries were unfolded. The dihedral parameters between beads in both proteins are from this work while the rest were taken from the generic force field of proteins proposed by Vaiwala et al. [20]. Simulations of α -helix 1L4X and lysozyme in water were carried out for $0.88 \mu\text{s}$ and $4.2 \mu\text{s}$, respectively. A snapshot of the final α -helix of the peptide is shown in Figure 5(A). To make a direct comparison with Vaiwala et al. [20] results, the radius of gyration of lysozyme was obtained using $R_g(\mathbf{r}) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_m)^2}$ where \mathbf{r}_m is the centre of mass of the protein. Figure 5(B) shows the initial stage of protein folding where $R_g(\mathbf{r})$ is $\sim 1.54 \text{ nm}$ after $0.6 \mu\text{s}$. The average value of $R_g(\mathbf{r})$ obtained from the last $0.6 \mu\text{s}$ was $1.6 \text{ nm} \pm 0.05$, see Figure 5(C), in excellent agreement with $\sim 1.5 \text{ nm}$ reported by Vaiwala et al. [20].

The initial and final snapshots of lysozyme in water are also shown in Figure 5(B). The α -helix structures are well defined for 1L4X and lysozyme proteins at the

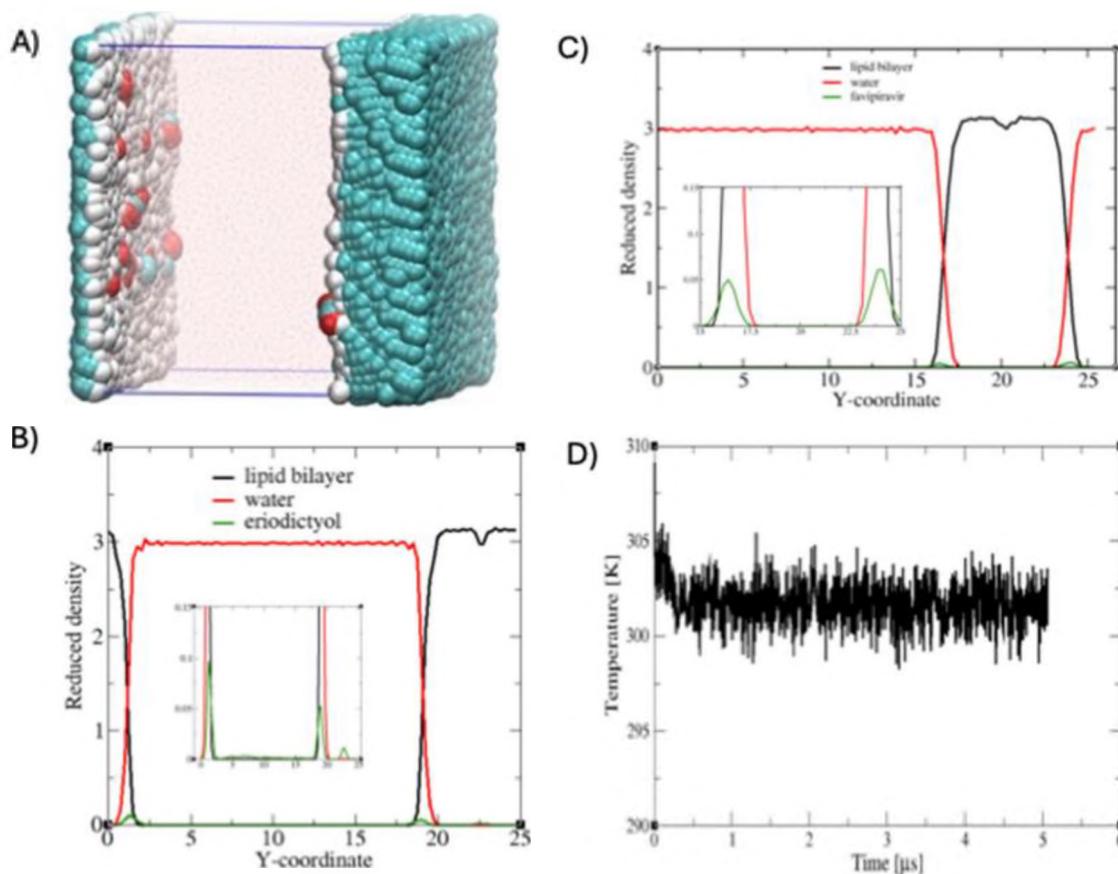


Figure 4. (A) Snapshot of the lipid bilayer with eriodictyol. (B) Density profiles for eriodictyol, lipid bilayer and water. (C) Density profiles for favipiravir, lipid bilayer and water. (D) The temperature as a function of time for favipiravir.

end of the simulations. The application of improper dihedral angles to the protein backbone beads appears to be a good option to the dual basin potential angle proposed by Vaiwala et al. [20]. The CONTROL and FIELD files used in the DL_MESO program are also provided as a Supplementary Information in Table S4.

5.4. Lipid bilayer with lysozyme and APIs

In a first simulation, lysozyme with a water/bilayer was performed without APIs to try to arrange it along the bilayer. We used 35,151 water beads, 2000 HC6 amphiphile molecules, 8 Cl⁻ ions, see Figure 1(F) and 1 lysozyme protein (301 beads), see Figure 1(G). The cell dimensions were calculated considering the total number of beads in the system and reduced density of 3. The A_{ij} parameters between beads in protein and bilayer were calculated using the arithmetic combination rule in the DL_MESO program. The lysozyme was inserted in the water rich phase and diffused to the bilayer but, with the original parameters, did not reach both sides

of the bilayer and it remained around the water/bilayer interface with a spherical-like shape. The simulation was run for 0.3 μ s. Therefore, the parameters between water and lipid bilayer with the backbone were modified to $A_{wB} = 100.0$ (from 78.0), $A_{HB} = 90.0$ and $A_{CB} = 30.0$ to make the protein more attractive to the bilayer and more repulsive to water. A positive charge to the amino acid histidine and a negative ion to neutralise the system were also included. The interaction parameters between beads in lysozyme were those reported by Vaiwala et al. [20]. The protein was elongated from the original model and it was in contact with water on both sides of the bilayer. Interestingly, the lysozyme aligned almost perpendicular to the interface.

Two additional simulations, each with 15 molecules of APIs were performed to analyse their absorption with lysozyme. The value of $A_{iB} = 28$ for beads i of active ingredients with the backbone was used to promote the interaction with the protein. The repulsive interaction parameters that are not explicitly given here were calculated using the arithmetic combination rule in the

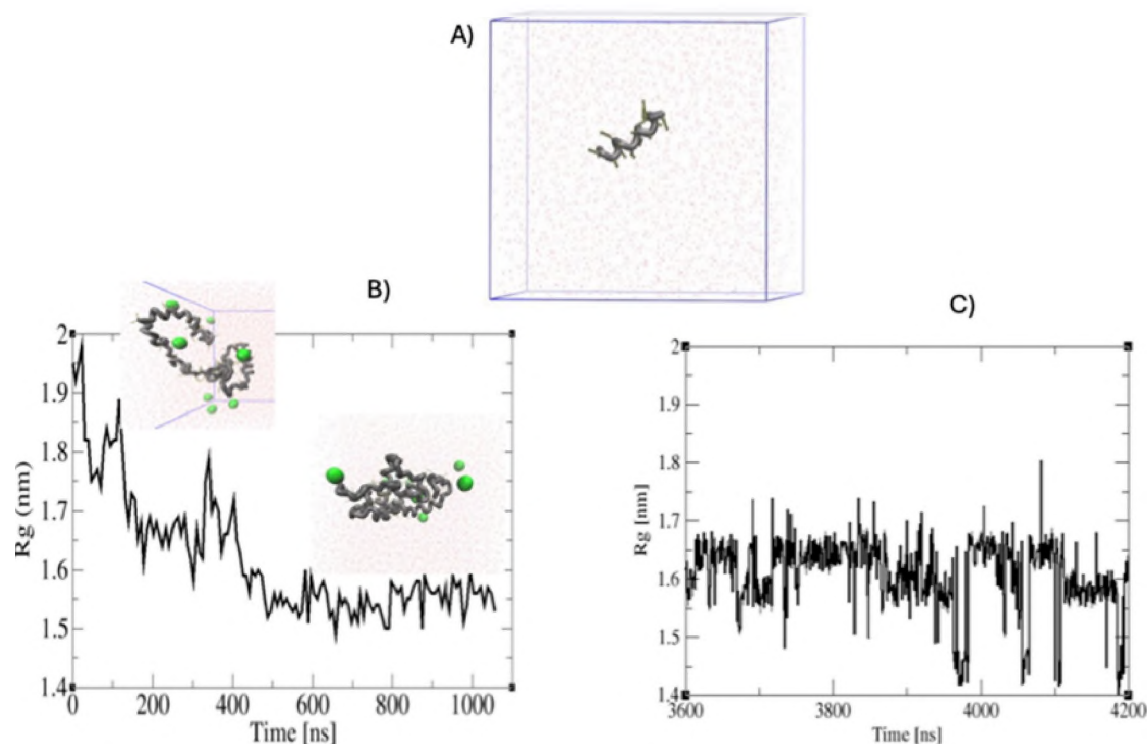


Figure 5. (A) α -helix 1L4X protein. (B) Radius of gyration in nm for lysozyme as a function of time. The initial and folded structures of lysozyme in water are shown. (C) The $R_g(r)$ as a function of time is shown for the last $0.6 \mu\text{s}$ of the simulation. The ions are shown in green spheres.

DL_MESO program. These simulations were carried out for $5.0 \mu\text{s}$. Snapshots from the final configuration for eriodictyol and favipiravir within the protein/bilayer systems are shown in Figure 6(A,C), respectively. The bilayer has a flat shape, the length of the protein crosses the bilayer, some ions are in the water and some are near the protein beads inside the bilayer; and some APIs are close to the protein. The density profiles for eriodictyol and favipiravir are shown in Figure 6(B,D), respectively. Most of the lysozyme beads are within the bilayer region. The effect of introducing lysozyme in the bilayer is that water enter more to the bilayer region compared with results from water/bilayer and water/bilayer/API systems. Several active ingredients remain at the lipid/water interface but others diffuse to the lysozyme. Figure 7(A,B) show the density profiles for eriodictyol and favipiravir at the lipid/water interface, respectively, with and without lysozyme. In both cases, the concentration at the interface decreases with the addition of lysozyme. A small amount of eriodictyol remains in water. Favipiravir diffuse more inside the bilayer than eriodictyol. It is clear that protein promotes the diffusion of active

ingredients from the water/lipid interface. It is likely that APIs that are in the bilayer but far from the protein have diffused after interacting with the protein. Those APIs could eventually return to the protein or go to the interface. The results show that the interaction between the APIs is stronger with the polar regions of the protein than with the polar part of the lipid bilayer.

To develop the NP_NAT simulations, the applied reduced temperature and normal pressure in the Z direction were taken from the NVT simulation. The normal pressure was 69.0. The dimensions of the final simulation box from NP_NAT simulations are $L_z = 25.38 \pm 0.05$ and $L_x = L_y = 25.47$. The density profiles of every component, radius of gyration of lysozyme, temperature and pressure are equivalent to those obtained with the NVT ensemble. The lipid bilayer is stable, the protein is inside the bilayer and some flavonoid molecules are interacting with the protein.

The CONTROL and FIELD files used in the DL_MESO program are also provided as a Supplementary Information in Table S5.

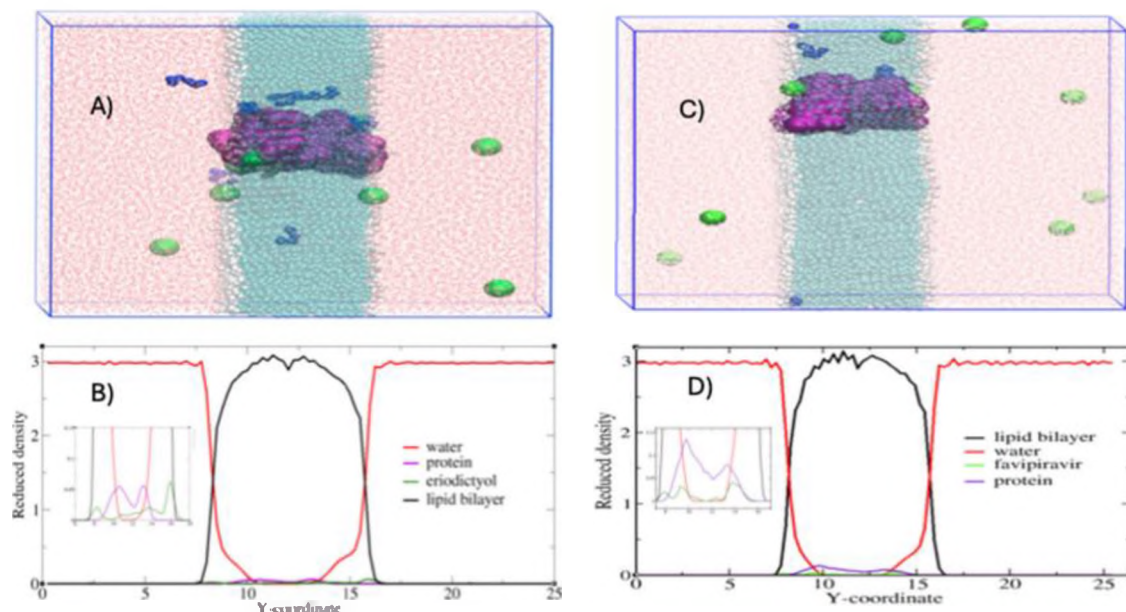


Figure 6. (A) Snapshot of water/bilayer/lysozyme/eriodictyol system. (B) Density profiles of water/bilayer/lysozyme/eriodictyol system. (C) Snapshot of water/bilayer/lysozyme/favipiravir system. (D) Density profiles of water/bilayer/lysozyme/favipiravir system.

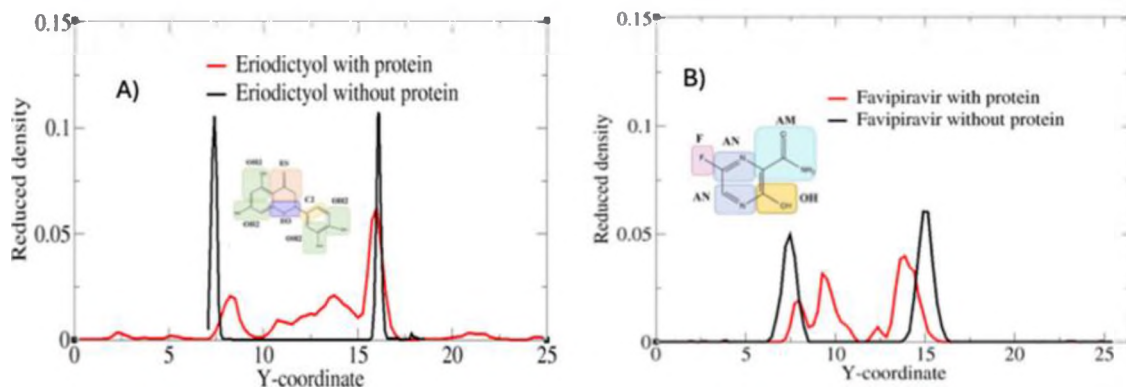


Figure 7. Density profiles with and without lysozyme. (A) Eriodictyol. (B) Favipiravir.

6. Conclusions

The results of this work show that it is possible to simulate the protein/API complex immersed in a lipid bilayer through mesoscopic simulations. The repulsive force field parameters of eriodictyol and favipiravir were estimated using experimental water solubility. The DPD parameters for the lipid bilayer were taken from the literature. In the case of the two proteins in water, the parameters were taken from Vaiwala et al. [20], except those for dihedral angles where we proposed a harmonic oscillator to keep the α -helix geometry. The repulsive force field parameters of eriodictyol and favipiravir were

estimated using experimental water solubility. The DPD parameters for the lipid bilayer were taken from the literature. In the case of the two proteins in water, the parameters were taken from Vaiwala et al. [20], except those for dihedral angles where we proposed a harmonic oscillator to maintain the α -helix geometry. Although lysozyme is not a transmembrane protein, the interactions between water/backbone and bilayer/backbone were modified such that it occupied the entire length of the bilayer and was in contact with water on both sides of the bilayer. The absorption between the protein and the active ingredients was obtained using low repulsive parameters. With these parameters, the effect

of introducing the protein into the lipid bilayer was that the API concentration at the interface decreased because some of them diffused into the protein. We did not attempt to follow the dynamics of APIs in contact with lysozyme, but based on the density profile, it is possible that eriodictyol passes through the bilayer. The method can be extended to simulate real transmembrane proteins and obtain the absorption of APIs on particular regions or amino acids of the protein, probably without changing the water/backbone and bilayer/backbone parameters. Work is needed to create more efficient DPD structures from all-atom versions of proteins.

Acknowledgments

MFG thanks Conahcyt for a master in science scholarship. JDM thanks JA for an assistant researcher scholarship from Conahcyt. The simulations were performed in author's personal computers and in the computers located at Laboratorio de Química Teórica. We thanks to Universidad del Papaloapan for the facilities given to develop the project. JA has good memories about Professors Luis Rull and José Luis Abascal. It is an honour to contribute with this manuscript in this special issue. We thank the translation agency Tekamol, SC, for reviewing the written English of the manuscript.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This work was supported by Sistema Nacional de Investigadores.

References

- [1] J. Kapral-Piotrowska, J.W. Strawa, K. Jakimiuk, A. Wiater, M. Tomczyk, W.I. Gruszecki and B. Pawlikowska-Pawlega, *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 15275 (2023). doi:10.3390/ijms242015275
- [2] P.D. Mathews, G.S. Gama, H.M. Megiati, R.R.M. Madrid, B.B.M. Garcia, S.W. Han, R. Itri and O. Mertins, *Pharmaceutics* **16**, 141 (2024). doi:10.3390/pharmaceutics16010141
- [3] L. Mandić, A. Sadžak, V. Strasser, G. Baranović, D.D. Jurašin, M.D. Sikirić and S. Šegota, *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 2709 (2019). doi:10.3390/ijms20112709
- [4] J. Li, R. Tian, G. Liang, R. Shi, J. Hu and Z. Jiang, *Food. Chem.* **355**, 129617 (2021). doi:10.1016/j.foodchem.2021.129617
- [5] I.J. Arroyo-Maya, J. Campos-Terán, A. Hernández-Arana and D.J. McClements, *Food. Chem.* **213**, 431–439 (2016). doi:10.1016/j.foodchem.2016.06.105
- [6] R.D. Groot, *Lect. Notes Phys.* **640**, 5–38 (2004). doi:10.1007/b95265
- [7] R.D. Groot and P.B. Warren, *J. Chem. Phys.* **107**, 4423–4435 (1997). doi:10.1063/1.474784
- [8] G. Guigas, D. Morozova and M. Weiss, *Adv. Protein Chem. Struct. Biology* **85**, 143 (2011). doi:10.1016/B978-0-12-386485-7.00004-1
- [9] M. Orozco, L. Orellana, A. Hospital, A.N. Naganathan, A. Emperador, O. Carrillo and J.L. Gelpi, *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* **85**, 183–212 (2011). doi:10.1016/B978-0-12-386485-7.00005-3
- [10] C. Martinotti, L. Ruiz-Perez, E. Deplazes and R.L. Mancera, *Chem. Phys. Chem* **21**, 1486 (2020). doi:10.1002/cphc.202000219
- [11] R.D. Groot and K.L. Rabone, *Biophys. J.* **81**, 725–736 (2001). doi:10.1016/S0006-3495(01)75737-2
- [12] R.L. Anderson, D.J. Bray, A.S. Ferrante, M.G. Noro, I.P. Stott and P.B. Warren, *J. Chem. Phys.* **147**, 094503 (2017). doi:10.1063/1.4992111
- [13] D. Steinmetz, B. Creton, V. Lachet, V. Rousseau and C. Nieto-Draghi, *J. Chem. Theory Comput.* **14** (8), 4438–4454 (2018). doi:10.1021/acs.jctc.8b00357
- [14] E. Lavagnini, J.L. Cook, P.B. Warren and C.A. Hunter, *J. Phys. Chem.* **125**, 3942–3952 (2021). doi:10.1021/acs.jpcc.1c00480
- [15] J.C. Shillcock and R. Lipowsky, *J. Chem. Phys.* **117**, 5048–5061 (2002). doi:10.1063/1.1498463
- [16] R.D. Groot, *J. Chem. Phys.* **118**, 11265 (2003). doi:10.1063/1.1574800
- [17] M. González-Melchor, E. Mayoral, M.E. Velázquez and J. Alejandre, *J. Chem. Phys.* **125**, 224107 (2006). doi:10.1063/1.2400223
- [18] L. Gao and W. Fang, *J. Chem. Phys.* **132**, 031102 (2010). doi:10.1063/1.3297889
- [19] T. Blovsky, K. Sindelka, Z. Lipouchova and K. Prochazka, *Polymers* **14**, 3634 (2022). doi:10.3390/polym14173634
- [20] R. Vaiwala and K.G. Ayappa, *Soft Matter* **17** (42), 9772–9785 (2021). doi:10.1039/D1SM01194D
- [21] E.K. Peter, K. Lykov and I.V. Pivkin, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17**, 24452–24461 (2015). doi:10.1039/C5CP03479E
- [22] J. Fernández, B. Silván, R. Entrialgo-Cadierno, C.J. Villar, R. Capasso, J.A. Uranga, E. Lombó and R. Abalo, *Biomed. Pharmacother.* **143**, 112241 (2021). doi:10.1016/j.biopha.2021.112241
- [23] S. Koosha, M.A. Alshawsh, C.Y. Looi, A. Seyedan and Z. Mohamed, *Int. J. Med. Sci.* **13**, 374–385 (2016). doi:10.7150/ijms.14485
- [24] S.M. Hashemian, T. Farhadi and A.A. Velayati, *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* **19**, 1029–1037 (2021). doi:10.1080/14787210.2021.1866545
- [25] M.A. Seaton and W. Smith, *DL Meso User Manual*, Reference Base (2020). < <https://www.scd.stfc.ac.uk/Pages/USRMAN.pdf> > .
- [26] A. Kamali, H. Sarmadian, B. Mahmoodiyeh, S. Valibeik, F. Farmani and Z. Bashirgonbadi, *J. Family Med. Prim. Care.* **12**, 242–245 (2023). doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1058_22
- [27] R. Marlin, D. Desjardins, V. Contreras, G. Lingas, C. Solas, P. Roques, T. Naninck, Q. Pascal, S. Behillil, P. Maisonnasse, J. Lemaitre, N. Kahlaoui, B. Delache, A. Pizzorno, A. Nougaiere, C. Ludot, O. Terrier, N. Dereuddre-Bosquet, F. Relouzat, C. Chapon, R. Ho, T. Fang, S. van der Werf, M.R. Calatrava, D. Malvy, X. de Lamballerie, J. Guedj and R. Le Grand, *Nat. Commun.* **13**, 5108 (2022). doi:10.1038/s41467-022-32565-w

- [28] T. Mehmood, E. Anwar and Q. Tabassam, in *Eriodictyol. In A Centum of Valuable Plant Bioactives* (Academic Press, 2021), pp. 467–489. doi:10.1016/B978-0-12-822923-1.00004-2
- [29] P. Deka, D. Gogoi, K. Alhubeiti, D.R. Rao and R. Thakuria, *Cryst. Growth Des.* **21**, 4417–4425 (2021). doi:10.1021/acs.cgd.1c00339
- [30] P.C. Souza, R. Alessandri, J. Barnoud, S. Thallmair, I. Faustino, F. Grünewald and S.J. Marrink, *Nat. Methods.* **18**, 382–388 (2021). doi:10.1038/s41592-021-01098-3
- [31] A.C.E. Dahl, M. Chavent and M.S.P. Sansom, *Bioinformatics* **28**, 2193–2194 (2012). doi:10.1093/bioinformatics/bts357

11. REFERENCIAS

- [1] Allison Soult. (2016) Chemistry for Allied Health. Cap. 14.3 Phospholipids in Cell Membranes.
- [2] Ridyl, S. R., Ángela, B., Roche, C., Dayana, P. B., Raisal, G. P., & Izlién, T. M. (2020). Mecanismos de transporte de sustancias a través de la membrana plasmática. In Morfovirtual.
- [3] Conde Torres, D. (2021). Nanotubos peptídicos en membranas lipídicas: un estudio computacional a través de simulaciones de Dinámica molecular. Tesis de Licenciatura, Universidad de Santiago de Compostela.
- [4] Palma, J. I., & Pierdominici Sottile, G. (2023). Dinámica molecular de biomoléculas. Universidad Nacional de Quilmes; Divulgatio; 7; 20; 5-2023; 63-99
- [5] Joshi, S. Y., & Deshmukh, S. A. (2021). A review of advancements in coarse-grained molecular dynamics simulations. *Molecular Simulation*, 47(10-11), 786-803.
- [6] Groot, R. D., & Warren, P. B. (1997). Dissipative particle dynamics: Bridging the gap between atomistic and mesoscopic simulation. *The Journal of chemical physics*, 107(11), 4423-4435.
- [7] Liu, M. B., Liu, G. R., Zhou, L. W., & Chang, J. (2015). Dissipative particle dynamics (DPD): an overview and recent developments. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 22, 529-556.
- [8] Tangarife Franco, E. (2017). Parametrización y aplicación de un potencial de muchos cuerpos y transferencia de carga para Fe y FeF₂. Tesis Doctoral, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- [9] Pivkin, I. V., Caswell, B., & Em Karniadakis, G. (2011). Dissipative Particle Dynamics. *Reviews in Computational Chemistry*, 27, 85.
- [10] Guigas, G., Morozova, D., & Weiss, M. (2011). Exploring membrane and protein dynamics with dissipative particle dynamics. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 85, 143-182.

-
- [11] <https://s3.wp.wsu.edu/uploads/sites/1652/2019/04/P2Y1R-BPTU-abstract-figure-Copy.jpg>
- [12] Hoogerbrugge, P. J., & Koelman, J. M. V. A. (1992). Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics. *Europhysics letters*, 19(3), 155.
- [13] Koelman, J. M. V. A., & Hoogerbrugge, P. J. (1993). Dynamic simulations of hard-sphere suspensions under steady shear. *Europhysics letters*, 21(3), 363.
- [14] Lavagnini, E., Cook, J. L., Warren, P. B., Williamson, M. J., & Hunter, C. A. (2020). A surface site interaction point method for dissipative particle dynamics parametrization: application to alkyl ethoxylate surfactant self-assembly. *Journal of Physical Chemistry B*, 124(24), 5047-5055.
- [15] Terrón-Mejía, K.A., Gama Goicochea, A. & López-Rendón, R. (2016). Estudio de las Interacciones Electroestáticas de Fluidos Confinados en la Dinámica de Partículas Disipativas. Tesis Doctoral, FC-Universidad Autónoma del Estado de México, México.
- [16] Kinjo, T. & Hyodo, S. A. (2007). Equation of motion for coarse-grained simulation based on microscopic description. *Physical Review E — Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 75(5).
- [17] Pivkin, I. V. & Karniadakis, G. E. (2006). Coarse-graining limits in open and wall -bounded dissipative particle dynamics systems. *Journal of Chemical Physics*, 124(18).
- [18] Maiti, A., & McGrother, S. (2004). Bead-bead interaction parameters in dissipative particle dynamics: Relation to bead-size, solubility parameter, and surface tension. *The Journal of chemical physics*, 120(3), 1594-1601.
- [19] Forrest, B. M., & Suter, U. W. (1995). Accelerated equilibration of polymer melts by time-coarse-graining. *Journal of Chemical Physics*, 102(18), 7256-7266.
- [20] Español, P., & Warren, P. (1995). Statistical mechanics of dissipative particle dynamics. *Europhysics letters*, 30(4), 191.

-
- [21] González-Melchor, M., Mayoral, E., Velázquez, M. E., & Alejandre, J. (2006). Electrostatic interactions in dissipative particle dynamics using the Ewald sums. *Journal of Chemical Physics*, 125(22), 224107.
- [22] Trofimov, S. Y., Nies, E. L. F., & Michels, M. A. J. (2002). Thermodynamic consistency in dissipative particle dynamics simulations of strongly nonideal liquids and liquid mixtures. *The Journal of chemical physics*, 117(20), 9383-9394.
- [23] Pagonabarraga, I., & Frenkel, D. (2001). Dissipative particle dynamics for interacting systems. *The Journal of Chemical Physics*, 115(11), 5015-5026.
- [24] Trofimov, S. Y., Nies, E. L. F., & Michels, M. A. J. (2005). Constant-pressure simulations with dissipative particle dynamics. *The Journal of chemical physics*, 123(14).
- [25] Allen, M. P., & Tildesley D.J. (1987). *Computer Simulation of Liquids*. Clarendon 0 (12).
- [26] Aguilar, S. M. (2017). Estudio de fases de un modelo de copolímeros dibloque. Tesis de Maestría, UNAM.
- [27] Ghoufi, A., & Malfreyt, P. (2010). Calculation of the surface tension from multibody dissipative particle dynamics and Monte Carlo methods. *Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 82(1), 016706.
- [28] Lopez-Lemus, J., & Alejandre, J. (2002). Thermodynamic and transport properties of simple fluids using lattice sums: bulk phases and liquid-vapour interface. *Molecular Physics*, 100(18), 2983-2992.
- [29] Brown, D., & Neyertz, S. (1995). A general pressure tensor calculation for molecular dynamics simulations. *Molecular Physics*, 84(3), 577-595.
- [30] Santos Santos, J. (2023). Diseño de surfactantes para la formación de agregados. Tesis de Maestría, Tecnológico De Estudios Superiores De Ecatepec.
- [31] Lobanov, M. Y., Bogatyreva, N. S., & Galzitskaya, O. V. (2008). Radius of gyration as an indicator of protein structure compactness. *Molecular Biology*, 42, 623-628.

-
- [32] Robert-Jimenez, L., Figueroa-Gerstenmaier, S., Basurto-Islas, G., & Herrera-Velarde, S. (2023). Dinámica molecular de grano grueso de la proteína tau. *Revista Mexicana de Física*, 69, 031701-1.
- [33] Kufareva, I., & Abagyan, R. (2012). Methods of protein structure comparison. *Homology Modeling: Methods and Protocols*, 231-257.
- [34] Barrantes Melgar, N., & Loro, H. (2008). Transiciones de fase y la función de distribución radial para el argón usando dinámica molecular.
- [35] Groot, R. D., & Rabone, K. L. (2001). Mesoscopic simulation of cell membrane damage, morphology change and rupture by nonionic surfactants. *Biophysical Journal*, 81(2), 725-736.
- [36] Shillcock, J. C., & Lipowsky, R. (2002). Equilibrium structure and lateral stress distribution of amphiphilic bilayers from dissipative particle dynamics simulations. *Journal of Chemical Physics*, 117(10), 5048-5061
- [37] Ghoufi, A., & Malfreyt, P. (2011). Mesoscale modeling of the water liquid-vapor interface: A surface tension calculation. *Physical Review E*, 83(5), 051601.
- [38] Lavagnini, E., Cook, J. L., Warren, P. B., & Hunter, C. A. (2021). Translation of chemical structure into dissipative particle dynamics parameters for simulation of surfactant self-assembly. *The Journal of Physical Chemistry B*, 125(15), 3942-3952.
- [39] Vauquelin G (2016). Cell membranes... and how long drugs may exert beneficial pharmacological activity in vivo. *Brit J Clin Pharmacol* 82(3): 673-682.
- [40] Vaiwala, R., & Ayappa, K. G. (2021). A generic force field for simulating native protein structures using dissipative particle dynamics. *Soft Matter*, 17(42), 9772-9785.
- [41] Sareen, S., Mathew, G., & Joseph, L. (2012). Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(1), 12.

-
- [42] Medina López, J. R., García Lugo, C. A., Hurtado y de la Peña, M., & Domínguez-Ramírez, A. M. (2015). Estudio de liberación in vitro de ibuprofeno en grageas: influencia de la dosis y el aparato de disolución. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 46(2), 24-32.
- [43] Jiang, J. (2014). Molecular simulation studies on microstructure of phospholipid nano-carrier for hydrophobic drug delivery. *Materials Express*, 4(3), 253-257.
- [44] Rossato, M. F., Trevisan, G., Walker, C. I. B., Klafke, J. Z., de Oliveira, A. P., Villarinho, J. G., & Ferreira, J. (2011). Eriodictyol: a flavonoid antagonist of the TRPV1 receptor with antioxidant activity. *Biochemical Pharmacology*, 81(4), 544-551.
- [45] Lee, E., Jeong, K. W., Shin, A., Jin, B., Jnawali, H. N., Jun, B. H., & Kim, Y. (2013). Binding model for eriodictyol to Jun-N terminal kinase and its anti-inflammatory signaling pathway. *BMB reports*, 46(12), 594.
- [46] Koosha, S., Alshawsh, M. A., Looi, C. Y., Seyedan, A., & Mohamed, Z. (2016). An association map on the effect of flavonoids on the signaling pathways in colorectal cancer. *International Journal of Medical Sciences*, 13(5), 374
- [47] Rajan, V. K., Muraleedharan, K., & Hussan, K. S. (2018). Structural Evaluation and Toxicological Study of a Bitter Masking Bioactive Flavanone, 'Eriodictyol'. In *Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease* (pp. 45-60). Academic Press.
- [48] Cirilo, A. D., Llombart, C. M., & Tamargo, J. J. (2003). *Introducción a la química terapéutica*. Ediciones Díaz de Santos.
- [49] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.
- [50] Calculado por Cactvs 3.4.8.18 (versión de PubChem 2021.05.07)
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/373261>

-
- [51] Calculado por XLogP3 3.0 (versión de PubChem 2021.05.07)
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/373261>
- [52] Seaton, M. A., Anderson, R. L., Metz, S., & Smith, W. (2013). DL_MESO: highly scalable mesoscale simulations. *Molecular Simulation*, 39(10), 796-821.
- [53] Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, 14(1), 33-38.
- [54] Seaton, M. A., & Smith, W. (2022). DL_MESO Technical Manual.
- [55] <https://www.rcsb.org/structure/1L4X>
- [56] <https://www.rcsb.org/structure/3TXJ>
- [57] Dahl, A. C. E., Chavent, M., & Sansom, M. S. (2012). Bendix: intuitive helix geometry analysis and abstraction. *Bioinformatics*, 28(16), 2193-2194.
- [58] Choudhury, C. K., & Kuksenok, O. (2020). Native-based dissipative particle dynamics approach for α -Helical folding. *The Journal of Physical Chemistry B*, 124(50), 11379-11386.
- [59]. M. A. Seaton & W. Smith. (2022), DL_MESO USER MANUAL versión 2.7.