

Modelado molecular de polidopamina

Andrés Domínguez-Cano,¹ Rosalinda Dominguez-Ramón,² Cynthia Guerrero-Bermea,³ Selene Sepúlveda-Gúzman,¹ Rodolfo Cruz-Silva^{2,*}

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, FIME, Pedro de Alba SN, Niños Héroes, Ciudad Universitaria, 66455 San Nicolás de los Garza, N.L. México.

²Centro de Investigación en Química Aplicada, Blvd. Enrique Reyna Hermosillo #140, Colonia San José de los Cerritos, C.P. 25294. Saltillo, Coah. Mexico

³Tecnológico Nacional de México -Región Carbonífera, Academia de Ingeniería Industrial, Carr. 57 Km. 120, Villa Agujita, Municipio de Sabinas, Coahuila, C.P. 26950. México.

Resumen: La polidopamina (PDOPA) es un polímero adhesivo de amplio espectro, capaz de interactuar con compuestos orgánicos y metales pesados, formado por la polimerización oxidativa de la dopamina en medio acuoso a pH ligeramente alcalino. Su estructura es compleja, amorfa y altamente entrecruzada, formada principalmente por unidades de dihidroxiindol (DHI), dopamina, y en menor proporción, otros bloques como piranoacridinotrión y dopaminocroma. El modelado molecular resulta esencial para entender su comportamiento polifuncional, permitiendo estudiar la distribución de grupos funcionales, el entrecruzamiento y las interacciones intermoleculares responsables de su adhesión, capacidad adsorbente y efecto antiensuciante. En este estudio se realizaron simulaciones de dinámica molecular clásica usando CHARMM sobre oligómeros tetraméricos de DHI, comparando los resultados con estudios previos basados en DFT y CVFF. Los análisis mostraron que pequeñas variaciones topológicas producen grandes diferencias en la orientación de los anillos aromáticos y en la tendencia al apilamiento laminar, determinando la morfología final del polímero. Estos resultados resaltan la necesidad de estudiar los bloques primarios para obtener modelos más realistas y predecir con precisión las propiedades de la PDOPA..

Introducción.

Uno de los polímeros que ha demostrado un rendimiento sobresaliente como adsorbente de carácter versátil es la polidopamina (PDOPA). Se trata de un polímero con elevada capacidad adhesiva, obtenido a partir de la polimerización oxidativa de la dopamina, que ha evidenciado una notable afinidad tanto por compuestos orgánicos como por metales pesados. De manera general, la polimerización de la dopamina se lleva a cabo en medio acuoso mediante oxidación con oxígeno del aire, bajo condiciones de pH ligeramente alcalino.¹ A pesar de la simplicidad aparente del proceso, la estructura resultante de la polidopamina es altamente compleja. En la Figura 1 se presentan algunas de las estructuras que podrían constituir los bloques estructurales de este polímero. La polidopamina se caracteriza por ser un material amorfo y altamente entrecruzado, compuesto por diversas unidades organizadas sin un orden definido. Sus principales bloques estructurales incluyen unidades de dihidroxiindol y dopamina,

aunque no se descarta la presencia de otras especies en menor proporción. En un estudio reciente, Manzanares-Gómez et al.² propusieron un modelo estructural de la polidopamina basado en tres tipos de unidades fundamentales: dihidroxiindol, piranoacridinotrión y dopaminocroma.

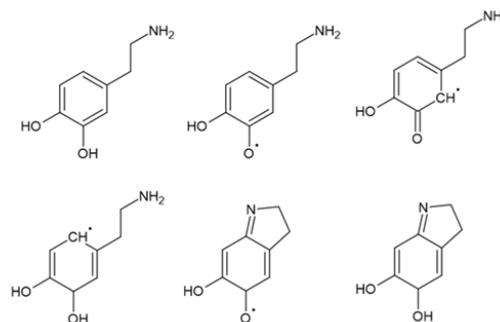


Figura 1. Posibles bloques estructurales de la polidopamina resultante de la oxidación de dopamina en medio alcalino.

El modelado molecular de la polidopamina es fundamental para comprender el origen de su

comportamiento como material polifuncional, ya que permite establecer relaciones directas entre su estructura química, su organización supramolecular y sus propiedades macroscópicas. Un correcto modelado molecular permitiría el uso de herramientas de química computacional tales como la dinámica molecular para explorar la distribución de grupos funcionales, los mecanismos de entrecruzamiento y las interacciones intermoleculares responsables de su elevada capacidad adsorbente, su fuerte adhesión a múltiples sustratos y su desempeño antiensuciante. Además, el modelado facilita la identificación de sitios activos y rutas de interacción con moléculas orgánicas, iones metálicos y superficies, proporcionando criterios racionales para el diseño y optimización de materiales basados en polidopamina. Recientemente, Chen y col.³ estudiaron mediante la teoría del funcional de la densidad (DFT) el autoensamblaje entre los oligómeros de PDOPA de bajo peso molecular los cuales son responsables de la formación de los primeros núcleos de polímero que precipitan durante la polimerización. Aunque la técnica de DFT destaca por su precisión, en este trabajo, usamos la dinámica molecular clásica como alternativa al DFT para estudiar el autoensamblaje de los oligómeros de PDOPA. Los resultados obtenidos son comparados con los obtenidos por Chen y col.³ para valorar la precisión de la dinámica molecular en la simulación de oligómeros de PDOPA.

Parte experimental.

La simulaciones de dinámica molecular se realizaron en una celda cúbica de agua con 8 de los tetrámeros más estables del 5,6-dihidroxiindol (DHI), como se muestra en la figura 2. Este compuesto es uno de los principales compuestos derivado de la oxidación de la dopamina en medio acuoso. Las celdas de simulación se prepararon utilizando la interfaz gráfica CHARMM-GUI⁴ y sus trayectorias se ejecutaron en el programa openmm.⁵ El campo de fuerza usado para parametrizar las moléculas fue el CHARMM, las interacciones electrostáticas de corto alcance se modelaron mediante potenciales de Coulomb, mientras que las de largo alcance se resolvieron mediante el método Particle-Particle Particle-Mesh (PPPM). La

minimización de energía del sistema se llevó a cabo mediante el método de gradiente conjugado, seguido de un equilibrio NVT y una producción NPT a 303 K y 1 atm durante 150 ns usando un paso de 2 fs. La parametrización de los oligómeros se llevó a cabo usando el módulo de *ligand reader and modeller*⁴ del CHARMM-GUI.

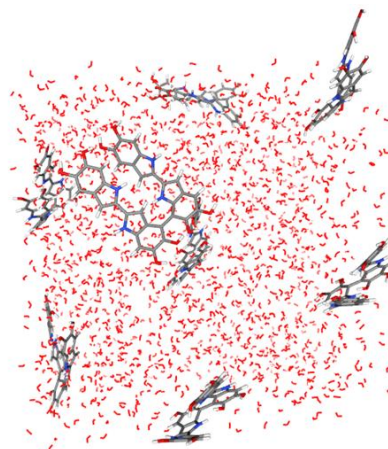


Figura 2. Ejemplo de una celda de simulación de dinámica molecular conteniendo 8 moléculas oligoméricas de PDOPA en medio acuoso.

La agregación se analizó con un script de Python. El algoritmo calcula, en cada imagen el grado de alineación y cercanía de los anillos aromáticos presentes en el oligómero de PDOPA, construyendo matrices completas de orientación y distancia. La orientación de los anillos aromáticos se obtiene usando el producto cruz entre los átomos 1,3 y 1,5 de los anillos bencénicos como se muestra en la figura 3.

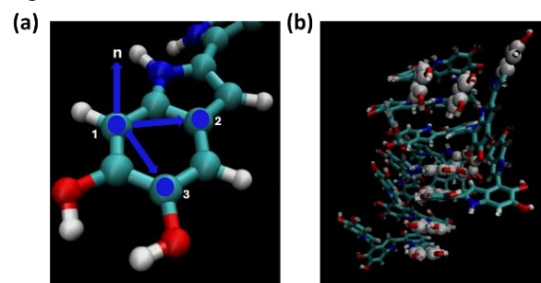


Figura 3. (a) Definición del vector normal al plano del anillo aromático. (b) Tetrámero DHI(h) formando agregados laminares. Los anillos aromáticos se muestran en color gris para su fácil identificación.

A partir de estos vectores de orientación se determina cuántos pares cumplen condiciones de apilamiento laminar (ángulo

entre los anillos menor a 30° y distancia máxima de 1 nm), cuantificando así el grado de orden laminar en el sistema a lo largo del tiempo.

Resultados y discusión.

La nucleación y precipitación de los oligómeros de PDOPA durante su polimerización en medio acuoso es un problema de gran interés ya que esta etapa tiene gran influencia en la morfología y microestructura del polímero. Previamente, Chen y col.³ estudiaron mediante DFT las conformaciones más estables de estas moléculas, mostradas en la figura 4.

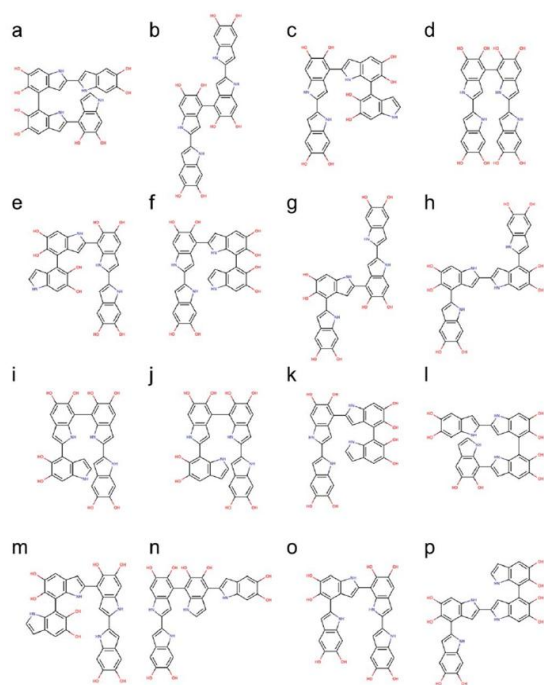


Figura 4. Oligómeros tetraméricos derivados del dihidroxi indol (DHI) propuestos por Chen y col. como modelos de los núcleos de PDOPA.

Entre estas moléculas, el oligómero mostrado en la figura 4o fue el que mostró el mayor grado de planaridad al ser simulado mediante DFT. Con el objetivo de comparar el grado de apilación se estudiaron las trayectorias de 150 ns de los primeros 8 compuestos (a-h) y se obtuvieron los siguientes resultados mostrados en la figura 5. A pesar de la similitud de las estructuras se pueden observar grados variables en la orientación de

los anillos aromáticos, destacando las estructuras d,g y h como las que mostraban mayor tendencia a la orientación laminar, y las estructuras a y b como aquellas que mostraron menor tendencia a la laminaridad y mayor tendencia a la orientación aleatoria de sus anillos aromáticos. (Vease Tabla 1)

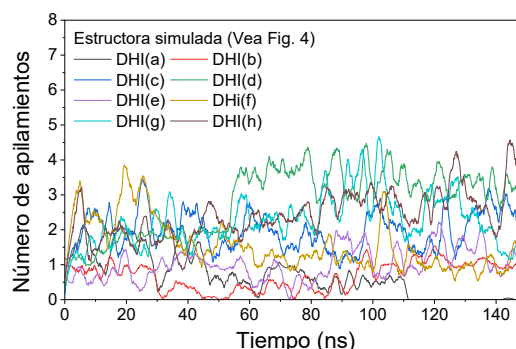


Figura 5. Evolución del numero de apilamientos durante la simulación de las estructuras de PDOPA en medio acuoso.

En otro trabajo de simulación de la agregación de polidopamina mediante polimerización, Li y col.⁶ analizaron el mecanismo responsable de la formación de recubrimientos de polidopamina (PDA) mediante una combinación de experimentos y simulaciones moleculares. Contrario a lo reportado por Chen y col.³, se minimiza el papel de la eumelanina y los resultados indican que la adhesión interfacial de la PDOPA está dominada por interacciones de grupos polares.

Tabla 1. Promedios de apilamiento obtenidos a lo largo de la simulación.

ID	Anillos laminares	Angulo entre normales ($^\circ$)	Distancias entre anillos (nm).
DHI(a)	0.689	60.30	4.176
DHI(b)	0.687	55.83	3.876
DHI(c)	1.981	41.33	4.122
DHI(d)	2.803	54.70	3.828
DHI(e)	1.003	56.09	4.411
DHI(f)	1.553	50.68	4.503
DHI(g)	2.251	55.96	3.178
DHI(h)	2.416	49.57	2.898

Mediante el uso de dinámica molecular clásica y metadinámica demostraron también que el grupo aminoetilo es el principal responsable de la adsorción de la PDA sobre superficies de sílice hidroxiladas. En contraste, el 5,6-

dihidroxiindol (DHI) presenta baja afinidad debido a la ausencia de dicho grupo funcional. Asimismo, productos oxidados como el ácido pirrol carboxílico resultan desfavorables para la adhesión. En nuestras simulaciones usamos por otra parte una estructura más repetitiva basada en bloques de DHI por lo cual resulta inadecuado comparar resultados, pero queda evidenciado la influencia del modelo propuesto en las conclusiones obtenidas.

Conclusiones.

Las simulaciones obtenidas muestran que la morfología final de la polidopamina tiene una fuerte dependencia del modelo de simulación empleado. Mientras que trabajos previos³ utilizando el campo de fuerza CVFF reportaron ciertas tendencias estructurales para los oligómeros estudiados, nuestros resultados con el campo de fuerza CHARMM revelan diferencias significativas, lo que subraya la sensibilidad de la predicción estructural a los parámetros de simulación. Es importante notar que aún usando un solo campo de fuerza, pequeñas variaciones en la topología de los bloques de la polidopamina pueden generar grandes cambios en la orientación y organización de la estructura, afectando sus propiedades funcionales. La dinámica molecular se confirma como una herramienta extremadamente eficiente para explorar estos sistemas, siendo considerablemente más rápida que los métodos basados en DFT. Finalmente, se enfatiza la necesidad de estudiar en detalle los productos primarios de la oxidación de dopamina, como el 5,6-dihidroxiindol (DHI) y otros bloques iniciales, para construir una distribución más realista de los bloques constituyentes, que son determinantes en la predicción del comportamiento y propiedades del polímero.

Agradecimientos.

Los autores agradecen el apoyo al COECYT Coahuila mediante el proyecto COAH-2025-C25-B004.

Referencias.

- (1) Lee, H.; Dellatore, S.; Miller, W.; Messersmith, P. Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings. *SCIENCE* **2007**, *318* (5849), 426-430. DOI: 10.1126/science.1147241.
- (2) Manzanares-Gómez, J.; León, S.; Climent-Pascual, E.; García-Armada, M. P. Molecular Dynamics Simulations of Polydopamine Nanosphere's Structure Based on Experimental Evidence. *Polymers* **2022**, *14* (24). DOI: 10.3390/polym14245486.
- (3) Chen, C.; Martin-Martinez, F.; Jung, G.; Buehler, M. Polydopamine and eumelanin molecular structures investigated with ab initio calculations. *CHEMICAL SCIENCE* **2017**, *8* (2), 1631-1641. DOI: 10.1039/c6sc04692d.
- (4) Kim, S.; Lee, J.; Jo, S.; Brooks, C.; Lee, H.; Im, W. CHARMM-GUI ligand reader and modeler for CHARMM force field generation of small molecules. *JOURNAL OF COMPUTATIONAL CHEMISTRY* **2017**, *38* (21), 1879-1886. DOI: 10.1002/jcc.24829.
- (5) Eastman, P.; Swails, J.; Chodera, J.; McGibbon, R.; Zhao, Y.; Beauchamp, K.; Wang, L.; Simmonett, A.; Harrigan, M.; Stern, C.; et al. OpenMM 7: Rapid development of high performance algorithms for molecular dynamics. *PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY* **2017**, *13* (7). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005659.
- (6) Li, X.; Wu, C.; Wu, J.; Sun, R.; Hou, B.; Liu, C.; Chen, M. Molecular Investigation of the Self-Assembly Mechanism Underlying Polydopamine Coatings: The Synergistic Effect of Typical Building Blocks Acting on Interfacial Adhesion. *ACS APPLIED MATERIALS & INTERFACES* **2024**, *16* (38), 51699-51714. DOI: 10.1021/acsami.4c10816