



PAISAJES DE ENERGÍA LIBRE DE BIOMOLÉCULAS: DONDE SE CRUZAN LOS CAMINOS DE LA QUÍMICA, LA BIOFÍSICA Y LA COMPUTACIÓN

Juliana Palma

Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina

Correo electrónico de contacto: juliana@unq.edu.ar

Los “paisajes” de energía libre (PEL) desempeñan un papel central en la caracterización del comportamiento de las biomoléculas en solución. Estos paisajes, nos muestran la energía libre del sistema como función de un conjunto reducido de coordenadas, las cuales deben ser seleccionadas cuidadosamente. A partir de esta información, es posible identificar las conformaciones más probables de la biomolécula, evaluar sus estabildades relativas, identificar los caminos más relevantes para las transiciones entre conformaciones y estimar las barreras de energía libre que deben superarse para que dichas transiciones tengan lugar.

Las simulaciones de dinámica molecular son la herramienta más utilizada para determinar los PELs de biomoléculas. Sin embargo, estas determinaciones son complejas y requieren un uso criterioso de los recursos computacionales disponibles. ¿Qué coordenadas deben utilizarse para construir un PEL? ¿Es posible obtenerlos a partir de simulaciones estándar o se necesitan técnicas especialmente diseñadas para ese fin? ¿Cómo podemos evaluar la convergencia y la consistencia de los resultados obtenidos? Y si no se puede determinar el PEL completo, ¿es posible aun extraer alguna información útil de las simulaciones?

En esta presentación, buscaremos responder a las preguntas recién planteadas mediante la discusión de diferentes ejemplos ilustrativos. Entre ellos, hemos incluido un par de reacciones catalizadas por enzimas [1,2], el mecanismo de discriminación de carga de un canal transmembrana [3] y el funcionamiento de un ARN no-codificante involucrado en la regulación post-transcripcional de la expresión génica [4]. Esta discusión nos llevará a revisar las relaciones entre probabilidad y energía libre, a introducir el análisis de componentes principales [5] como una herramienta de enorme utilidad para describir el espacio esencial de las biomoléculas, y a presentar el método de *Umbrella Sampling* [6], que, aunque no es el más novedoso, sigue siendo uno de los más confiables para la determinación de los PELs.

Referencias

- 1] “The dynamics of the flavin, NADPH, and active site loops determine the mechanism of activation of class B flavin-dependent monooxygenases”, G. Pierdominici-Sottile, J. Palma, L. Ferrelli and P. Sobrado, *Protein Science*, **33**, e4935 (2024).
- 2] “Free energy computations identify the mutations required to confer trans-sialidase activity into *Trypanosoma rangeli* Sialidase”, G. Pierdominici-Sottile, J. Palma and A. E. Roitberg, *Proteins*, **82**, 424-435 (2014).
- 3] “Ion selectivity in P2X receptors: a comparison between hP2X3 and zfP2X4”, V. Racigh, G. Pierdominici-Sottile and J. Palma, *The Journal of Physical Chemistry B*, **125**, 13385–13393 (2021).
- Pérez, J. M.; Gómez, M. E.; López, R. E. *Inorg. Chem.*, **2022**, 123, 3542.
- 4] “Recognition and Binding of RsmE to an AGGAC Motif of RsmZ: Insights from Molecular Dynamics Simulations”, A. Ormazábal, G. Pierdominici-Sottile and J. Palma, *The Journal of Chemical Information and Modelling* **62**, 6614-6627, (2022).
- 5] “On the Uses of PCA to Characterise Molecular Dynamics Simulations of Biological Macromolecules: Basics and Tips for an Effective Use”, J Palma and G Pierdominici-Sottile, *ChemPhysChem*, **24**, e202200491 (2023).
- 6] “Umbrella Sampling”, J Kästner, *WIREs Computational Molecular Science*, **1**, 932-942, (2011).