

## VIII Jornadas de Bioquímica y Biología Molecular de Lípidos y Lipoproteínas

### **Título: Mapeo de la superficie de energía libre de formación de poros transmembrana**

*Autores:* N. Moyano, J. Klug, C. Triguero, G. Tribello, N. English, J. Kohanoff, V. Galassi, D. Millán, M. Del Pópolo

*Lugar de Trabajo:* Facultad de Ciencias Aplicadas a la Industria y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UNCuyo

### **Introducción**

La formación de poros está asociada a una mayor permeabilidad de la membrana y conductividad eléctrica, así como también, al transporte de fármacos y al intercambio de solutos solubles en agua, entre el exterior y el interior de las células. El estudio de los poros transmembrana resulta relevante, especialmente, para comprender los mecanismos por los cuales se producen tales eventos y la energía libre que se pone en juego. Para la estimación adecuada de la energía libre es necesario el uso de variables colectivas (VC), que sean apropiadas. Estas VC son funciones que dependen de la posición que toman las partículas del sistema de estudio y en Dinámica Molecular permiten aplicar técnicas de mejoramiento de muestreo (como Metadinámica).

### **Objetivos**

Para un sistema formado por una bicapa lipídica de POPC, conseguir configuraciones de distintos tipos de poros transmembrana.

Estimar la superficie de energía libre, FES, de formación de poros transmembrana.

### **Métodos**

Se realizaron metadinámicas 2D (Met2D) para mapear la FES. El sistema se conformó de una bicapa lipídica de 128 moléculas de POPC, hidratada con 6467 moléculas de agua. Se utilizó el campo de fuerza GROMOS96 53A6 para los fosfolípidos y el TIP4P/2005 para el agua.

Las simulaciones se llevaron a cabo con Gromacs 5.12 y las VC se implementaron con PLUMED 2. Una de ellas,  $\rho$ , propuesta por Tolpekina et al. en 2004, ya es ampliamente conocida y se utiliza para controlar la densidad de los lípidos en el centro de la membrana lipídica (abre un poro). La otra VC,  $\rho_w$ , es novedosa y controla la cantidad de moléculas de agua dentro de una estructura geométrica, ubicada en el centro de la membrana (hidrata el poro).

Luego de finalizada la Met2D fue necesario repesarla mediante la combinación de  $\rho$  y una nueva VC,  $\rho_{rew}$ . Esta última, determina el número correcto de moléculas de agua dentro de una región cilíndrica, ubicada en el centro de la bicapa. El eje del cilindro es perpendicular al plano de la membrana, y su altura es igual a la longitud de  $\rho$  en el eje z, 2 nm.

### **Resultados**

Al completar la Met2D entre  $\square$  y  $\square$ , se obtuvo un conjunto de configuraciones representativas de distintos tipos de poros: hidrofílicos, hidrofóbicos y de vapor, y configuraciones intermedias entre estos tipos, incluidas configuraciones de hilos de agua que fluyen a través de la bicapa.

A partir del repesado de la Met2D con  $\square$  y  $\square_{rew}$ , se logró calcular la FES de formación de poros transmembrana. Esta superficie no presenta un estado metaestable de preporo, contrariamente a lo que se ha hipotetizado en la literatura. Los resultados obtenidos sugieren que son necesarias, al menos, dos VC para muestrear configuraciones de los distintos tipos de poros. No obstante, estas VC no describen de manera unívoca el conjunto de configuraciones.

### **Conclusiones**

Con la implementación de  $\square$  y  $\square$  se obtuvieron configuraciones de distintos tipos de poros para una bicapa de POPC atomística y con el repesado de la Met2D con  $\square$  y  $\square_{rew}$ , se logró estimar la FES de formación de poros transmembrana.

A pesar de que el conjunto de configuraciones no es descrito de forma unívoca, es posible, a partir de las configuraciones de poros obtenidas, utilizar métodos estadísticos para hallar las VC que las describan adecuadamente.

La combinación de Met2D (con  $\square$  y  $\square$ ) y su repesado (con  $\square$  y  $\square_{rew}$ ), podrían ser adecuados para estimar la FES de formación de poros en bicapas con presencia de péptidos.

***Sesión: Interacción Lípido-proteína***

## Referencias

- [1] Oostenbrink, C., Villa, A., Mark, A. E., & Van Gunsteren, W. F. (2004). A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: the GROMOS force field parameter sets 53A5 and 53A6. *Journal of computational chemistry*, 25(13), 1656-1676.
- [2] Abascal, J. L., & Vega, C. (2005). A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005. *The Journal of chemical physics*, 123(23), 234505.
- [3] Tolpekina, T. V., den Otter, W. K., & Briels, W. J. (2004). Nucleation free energy of pore formation in an amphiphilic bilayer studied by molecular dynamics simulations. *The Journal of chemical physics*, 121(23), 12060-12066.