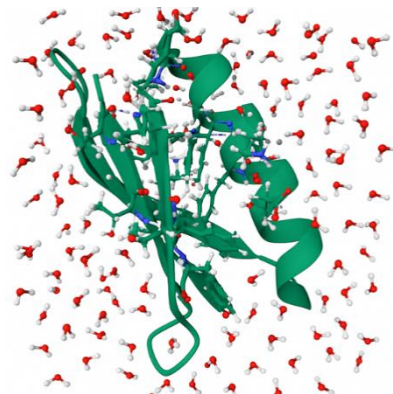


## Desentrañando las interacciones de la capa de solvatación con proteínas a nivel molecular - Sinergia entre RMN y simulaciones MD.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una herramienta clave para estudiar macromoléculas, ofreciendo información estructural y dinámica con resolución atómica, en escalas de picosegundos a segundos. Los desplazamientos químicos reflejan la estructura, mientras que los mecanismos de relajación revelan la dinámica molecular. Desde los estudios pioneros de Kay, Torchia y Bax (1989),<sup>1</sup> la relajación del <sup>15</sup>N combinada con el formalismo “model-free” de Lipari y Szabo<sup>2</sup> se ha consolidado como estándar para analizar la movilidad interna de proteínas.



Recientemente, la integración de simulaciones de dinámica molecular (MD) con datos de RMN ha permitido representaciones más realistas de los movimientos moleculares.<sup>3</sup> Tradicionalmente, el <sup>1</sup>H ha sido un núcleo “prohibido” en estudios de relajación debido a la complejidad de sus interacciones dipolares, pero con los avances en marcaje isotópico es tiempo de visitar el relajamiento del <sup>1</sup>H con el objetivo de deducir experimentalmente la dinámica molecular de proteínas y su interacción con el solvente.

La capa de solvatación es fundamental para la estabilidad, flexibilidad y función de las proteínas. Las moléculas de agua modulan la energía libre conformacional, facilitan movimientos necesarios para la actividad biológica y participan en reconocimiento molecular, catálisis y unión de ligandos. En simulaciones MD, esta capa determina gran parte de la energía libre de unión proteína-ligando, aunque los modelos clásicos presentan limitaciones para describir la reorganización del agua y efectos entrópicos, generando discrepancias con los valores experimentales.

Comprender y modelar con precisión la solvatación es crucial para mejorar la exactitud de las simulaciones y la interpretación de procesos de reconocimiento molecular, con implicaciones directas en el diseño racional de fármacos. En este trabajo proponemos combinar datos experimentales de relajación <sup>1</sup>H con simulaciones MD para avanzar hacia una descripción más realista de la solvatación y su influencia en la dinámica de proteínas.

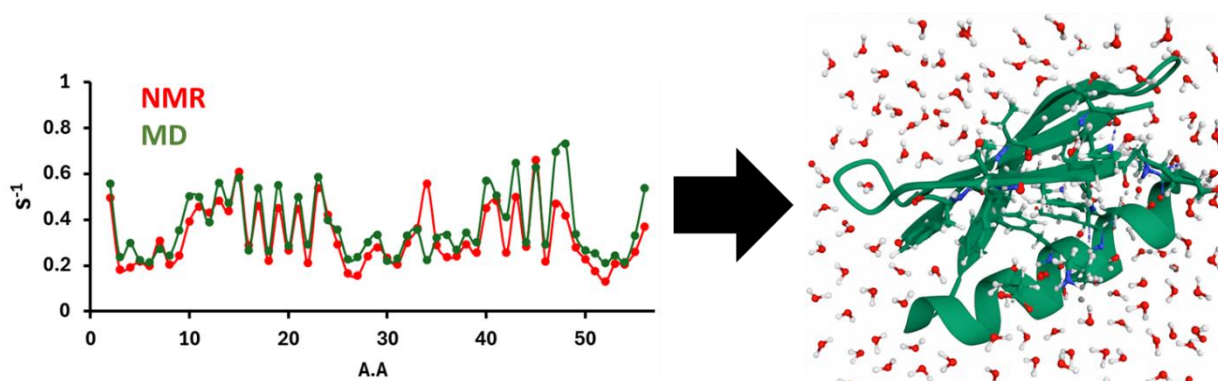
Este estudio fue realizado en el marco de una estancia en el laboratorio del Dr. Ad Bax, en el Laboratorio de Chemical Physics - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases - National Institutes of Health.

- (1) Kay, L. E.; Torchia, D. A.; Bax, A. Backbone Dynamics of Proteins as Studied by Nitrogen-15 Inverse Detected Heteronuclear NMR Spectroscopy: Application to Staphylococcal Nuclease. *Biochemistry* **1989**, *28* (23), 8972–8979. <https://doi.org/10.1021/bi00449a003>.
- (2) Lipari, G.; Szabo, A. Model-Free Approach to the Interpretation of Nuclear Magnetic Resonance Relaxation in Macromolecules. 1. Theory and Range of Validity. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (17), 4546–4559. <https://doi.org/10.1021/ja00381a009>.
- (3) Stenström, O.; Champion, C.; Lehner, M.; Bouvignies, G.; Riniker, S.; Ferrage, F. How Does It Really Move? Recent Progress in the Investigation of Protein Nanosecond Dynamics by NMR and Simulation. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2022**, *77*, 102459. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2022.102459>.

Jueves 23 de abril 14h00-15h00

Sección de Química salón Q102

## Desentrañando las interacciones de la capa de solvatación con proteínas a nivel molecular - Sinergia entre RMN y simulaciones MD.



Dr. Juan M. Lopez Smith

Centro de Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear  
de la PUCP-Sección Química