

## **Biologia structurală computațională și încadrarea sa în biologia celulară și moleculară**

Biologia structurală computațională poate fi definită ca acea ramură a biologiei computaționale ce privește analiza structurilor biologice și a interacțiunilor definite de acestea. Biologia computațională, în sens larg, se suprapune cu bioinformatica. Cea dintâi privește analiza informației biologice de natură genomică, proteomică, microarray, imagistică celulară sau tisulară, clinică și moleculară pentru a deduce tendințe și modele statistice pertinente (în exemplu, robuste) concomitent cu identificarea corelațiilor dintre date. Cea din urmă poate fi întâlnită adesea în conjunctura analizei informațiilor de natură secvențială, precum ordinea nucleotidelor sau analiza microarray.

În sens restrâns, biologia *structurală* computațională are ca obiect propriu de studiu structura moleculelor biologice, aici referindu-ne cu precădere la proteine. Practic, proteinele sunt moleculele vieții, acestea ghidând procesele biologice din toate formele de viață, fiind construite la rândul lor pe seama secvenței de nucleotide din materialul genetic. Alte modele structurale luate în studiu sunt acizii nucleici, lipidele, dar și compușii chimici. Modelul unei proteine trebuie să replice cât mai fidel realitatea biologică, pentru a permite evidențierea corelațiilor reale dintre structură și funcție biologică.

Determinarea unui model realist al unei proteine aparține domeniului fizicii, metodele la care se apelează în aceste cazuri fiind cristalografia în raze X, RMN sau crio-microscopia electronică. Toate modelele identificate de cercetători sunt disponibile în baza de date Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), sub forma unor ansambluri de coordonate atomice. Crio-microscopia electronică manifestă un avans considerabil în ultimii ani, fapt ce permite identificarea structurii unor proteine foarte dificil de purificat și cristalizat, precum canalele ionice. Pe baza secvenței de aminoacizi și a unui model proteic de la o proteină similară, putem aproxima un model proteic încă neelucidat al proteinei dorite, printr-un proces de modelare prin omologie.

Întrucât modelul nu reprezintă decât un simplu „cadru” (engl. snapshot) al unei macromolecule altminteri foarte dinamice, este necesară utilizarea unui spectru de metode ce pot simula dinamica, sau mișcarea, nativă a proteinei. Dinamica moleculară se remarcă ca fiind cea mai uzitată dintre aceste metode, presupunând simularea interacțiunilor atomistice dintre particulele unui sistem pe baza ecuațiilor de mișcare din fizică. Un sistem poate include proteina de interes, apă, ioni, membrana lipidică, dar și alte molecule de interes, precum compușii chimici sau liganzii. Simularea se bazează pe aplicarea unor câmpuri de forțe, ce dictează capacitatea de interacțiune a fiecărui atom și legătură atomică din sistem. Simulările de dinamică moleculară beneficiază enorm de pe urma dezvoltării unităților de procesare grafică (GPU), prin adaptarea algoritmilor la ecuațiile calculate cu precizie de procesoarele grafice (plăci video).

De obicei, în studiile de biologie structurală computațională, se dorește identificarea modului de cuplare a unei molecule mici la o proteină. Întrucât există mai multe posibilități (ipoteze), se recurge la utilizarea unor algoritmi, precum cei oferiiți de andocarea moleculară (engl. docking). Această metodă permite obținerea unor poziții optime de amplasare a compușilor chimici în locații bine definite ale proteinelor. Metoda andocării este larg utilizată atunci când nu se cunoaște modul de legare al unui compus la o anumită țintă dată iar, prin această abordare, se poate modela modul de interacțiune dintre molecula mică (ligand) și anumite proteine la nivel atomic, ceea ce permite caracterizarea trăsăturilor care definesc blocarea sau elucidarea unor mecanisme biochimice. Ulterior andocării, ipotezele identitate pot fi supuse testului prin dinamică moleculară ligand-proteine. Evaluarea energiei de interacțiune se poate realiza prin diverse tehnici.

De menționat aici este existența a numeroase „unelte” la dispoziția cercetătorilor. Multe dintre acestea sunt gratuite, iar utilizarea lor presupune cunoașterea și înțelegerea modului de lucru cu fiecare din ele. Resursele puse la dispoziție utilizatorilor includ manuale, tutoriale, workshop-uri etc. Combinând disponibilitatea resurselor cu avansul tehnologic luat de unitățile de procesare grafică, asistăm în prezent la reducerea la maximum a costurilor de cercetare de bază în biologia structurală computațională. Practic, până și un PC relativ puternic este suficient pentru a susține eforturile de cercetare ale tinerilor cercetători sau ale experimentalistilor. Amintim câteva programe gratuite din acest domeniu:

- UCSF Chimera – soft pentru vizualizarea moleculelor biologice și nu numai
- VMD – soft pentru vizualizarea simulărilor de dinamică moleculară
- MATCH (Richard Brooks Lab) – pentru parametrizarea liganzilor
- NAMD – program dedicat rulării simulărilor de dinamică moleculară
- CHARMM-GUI – platformă on-line destinată creării sistemelor de dinamică moleculară
- PLANTS (Uni-Tübingen) – soft pentru andocare moleculară de tip flexibil
- ChemSketch – program oferit gratuit de ACD/Labs pentru construirea moleculelor mici
- BKChem – similar cu precedentul
- playmolecule.com – suită on-line de „unelte” dedicate biologiei structurale computaționale
- PLIP – protein-ligand interaction profiler, pentru identificarea interacțiunilor ligand-proteine.

Aplicabilitatea metodelor biologiei structurale computaționale se regăsește în diverse domenii ale biologiei moleculare precum:

- design-ul rațional de medicamente
- descoperirea mecanismelor prin care proteinele își exercită efectul la nivel biologic
- drug discovery
- identificarea compușilor biologic activi cu potențial terapeutic
- descifrarea efectului mutațiilor asupra dinamicii proteinelor

### **Referințe**

Christ CD, Mark AE, van Gunsteren WF (2010) Basic ingredients of free energy calculations: a review. *J Comput Chem.* 31(8), 1569-82

Dror RO, Dirks RM, Grossman JP, Xu H, Shaw DE. (2012) Biomolecular simulation: a computational microscope for molecular biology. *Annu Rev Biophys.*, 41, 429-52

Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J. Software for molecular docking: a review. (2017) *Biophys Rev.*;9(2), 91-102

Phillips și colab. (2020) Scalable molecular dynamics on CPU and GPU architectures with NAMD. *Journal of Chemical Physics*, 153, 044130

Șterbuleac D. (2021) Molecular dynamics: a powerful tool for studying the medicinal chemistry of ion channel modulators, *RSC Medicinal Chemistry*, 12, 1503-1518

Șterbuleac D. (2019) Molecular determinants of chemical modulation of two-pore domain potassium channels, *Chemical Biology & Drug Design*, 94(3), 1596-1614

Șterbuleac D. și Maniu C.L. (2018) Computer Simulations Reveal a Novel Blocking Mode of the hERG Ion Channel by the Antiarrhythmic Agent Clofilium, *Molecular Informatics*, 37(6-7), 1700142

Șterbuleac D. și Maniu C.L. (2016) An antiarrhythmic agent as a promising lead compound for targeting the hEAG1 ion channel in cancer therapy: insights from molecular dynamics simulations, *Chemical Biology and Drug Design*, 88(5), 683-689