

Estudio teórico-computacional del autoensamblado de todos los tripéptidos posibles

Tutor: Dr. Mario Tagliazucchi, **Co-Tutora:** Lic. Maria Fiora

Grupo de Interfaces y Materiales Blandos - simgroup.qi.fcen.uba.ar

El autoensamblado de péptidos de pocos (2 a 5) aminoácidos para formar nanoestructuras de distintas morfologías es interesante para aplicaciones en medicina y catálisis. No todos los péptidos cortos se agregan en nanoestructuras. Por otro lado, la mayoría de aquellos que sí lo hacen se han descubierto en forma accidental. Un estudio experimental que abarque la totalidad de los péptidos cortos es inviable: si consideramos solo los 20 aminoácidos naturales, existen $20^2 = 400$ dipéptidos, $20^3 = 8000$ tripéptidos y $20^4 = 160000$ tetrapéptidos. En este contexto, es necesario desarrollar herramientas computacionales que permitan identificar a los mejores candidatos para formar estructuras de interés. Las simulaciones por computadora atomísticas son demasiado costosas para esta tarea, por lo cual, se ha recurrido al uso de modelos de grano grueso, los cuales emplean partículas que representan varios átomos. Por ej. Frederix y colaboradores [1] emplearon simulaciones de grano grueso para estudiar el conjunto de los 8000 tripéptidos a pH neutro. Encontraron una gran dispersión en la propensión de estos para formar estructuras autoensambladas (ver ejemplos en la figura) y corroboraron un número limitado de predicciones mediante estudios experimentales.

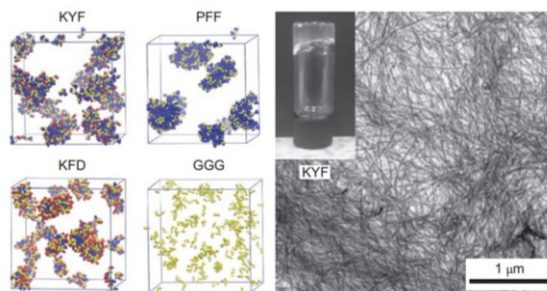
El método empleado en el trabajo de Frederix y colaboradores [1] es todavía computacionalmente demandante y tiene algunas limitaciones, por ejemplo es difícil discernir la forma de las estructuras formadas (ej. micelas esféricas vs fibras elongadas) y realizar estudios a diferentes pH. En este contexto, el presente plan propone estudiar el problema de autoensamblado de tripéptidos empleando una metodología teórica conocida como MOLT, desarrollada en nuestro grupo de investigación [2, 3]. Esta metodología de mecánica estadística computacional predice el autoensamblado de moléculas anfifílicas a una fracción del costo computacional de métodos de simulación. Puede además predecir efectos de pH y la morfología de las nanoestructuras autoensambladas. El plan de trabajo propuesto consistirá en: i) realizar cálculos de autoensamblado de los 8000 tripéptidos posibles en medio neutro, ii) comparar con los resultados de simulación reportados por Frederix y colaboradores [1] para validar los cálculos, y iii) explorar el efecto del pH en el autoensamblado. La/el estudiante adquirirá experiencia en el manejo de clústeres de cálculo de alta performance, análisis y visualización de grandes volúmenes de datos empleando Python y formación en físicoquímica y materiales blandos.

Referencias:

[1] Frederix, P. W., Scott, G. G., Abul-Haija, Y. M., Kalafatovic, D., Pappas, C. G., Javid, N., ... & Tuttle, T. *Nature Chemistry* **2015**, 7, 30-37.

[2] Fiora, M. M., Xing, H., Cathcarth, M., Garate, O., Herrera, S., Picco, A. S., ... & Tagliazucchi, M. *Chemical Science* **2025**, 16, 14605-14615.

[3] Zaldivar, G., Perez Sirkin, Y. A., Debais, G., Fiora, M., Missoni, L. L., Gonzalez Solveyra, E., & Tagliazucchi, M. *ACS Omega* **2022**, 7, 38109-38121.



Ejemplo de agregados autoensamblados de distintos tripéptidos obtenidos por simulaciones de dinámica molecular por Frederix *et al.* (Izquierda) y microscopia electrónica de barrido de fibras del tripéptido KFD formadas experimentalmente (derecha).