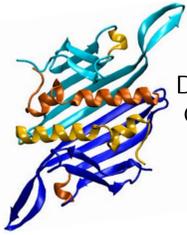


C. A. Dicu Gohoreanu y A. Rey Gayo.\*

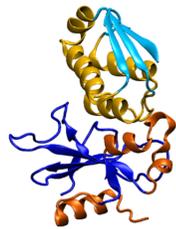
Departamento de Química Física. Facultad de Ciencias Químicas UCM.

## 1. OBJETIVO

Estudio del proceso de **plegamiento** de proteínas con **estructura cuaternaria** en **entornos confinados** utilizando un método de simulación molecular.



DÍMERO DE LA CÁPSIDA DEL VIRUS MS2



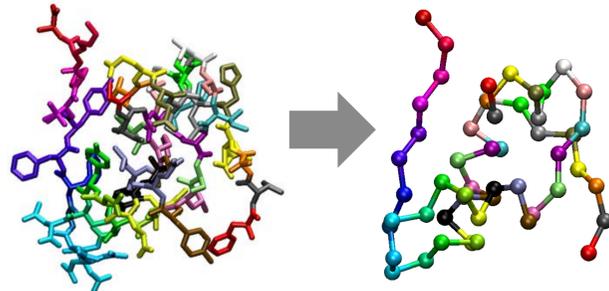
COMPLEJO BARNASA-BARSTAR

## 2. MÉTODO

Método de **Monte Carlo** combinado con la técnica de **parallel tempering** para explorar el espacio de conformaciones de las proteínas. Cada una de estas configuraciones tiene una probabilidad de aparecer determinada por su **factor de Boltzman**.

## 3. MODELO DE REPRESENTACIÓN Y POTENCIAL

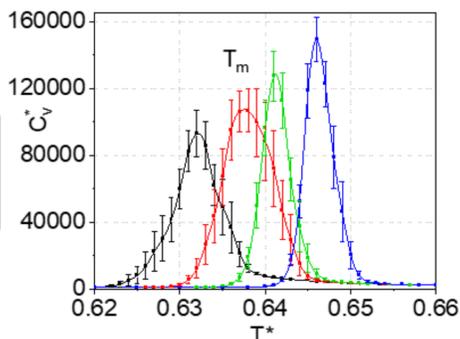
Modelo de **grano grueso** en el que se representan todos los átomos de un mismo aminoácido como un único **centro de interacción** [1]. Entre cada par de centros de interacción en contacto en la estructura nativa, se ha definido un potencial atractivo de tipo **Gō** [2]. El disolvente se considera implícito mediante una representación de **campo medio**.



\*cdicu@ucm.es y areygayo@ucm.es

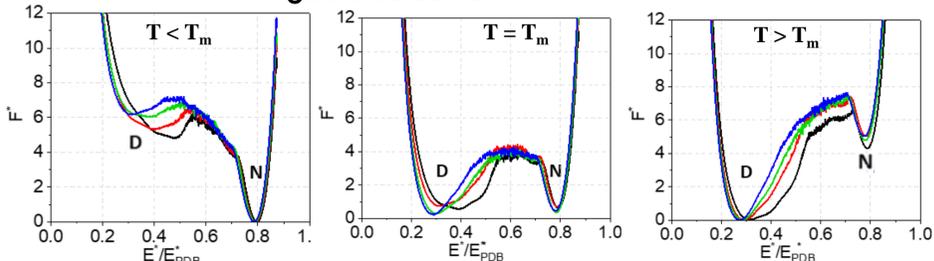
## 4. RESULTADOS

### 4.1. Dímero de la cápsida del virus MS2

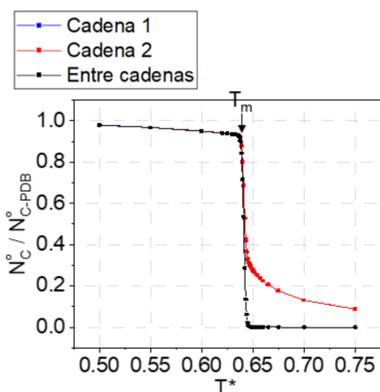
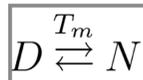


Para cada grado de confinamiento, **un solo máximo**.

¿Dos estados?

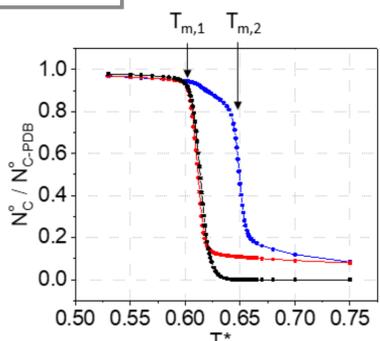


Se confirma el equilibrio entre **dos estados**.



Dímero de la cápsida del virus MS2 → **29%** de contactos nativos intercatenarios  
Formación **simultánea** de las estructuras terciarias de cada cadena y la estructura cuaternaria.

**9%** de contactos intercatenarios ← **Complejo barnasa-barstar**  
**1º** Formación del 80% de la estructura terciaria de la cad. 1  
**2º** Formación del 20% de la estructura terciaria de la cad. 1 + estructura terciaria de la cad. 2 + estructura cuaternaria



### 4.2. Complejo barnasa-barstar

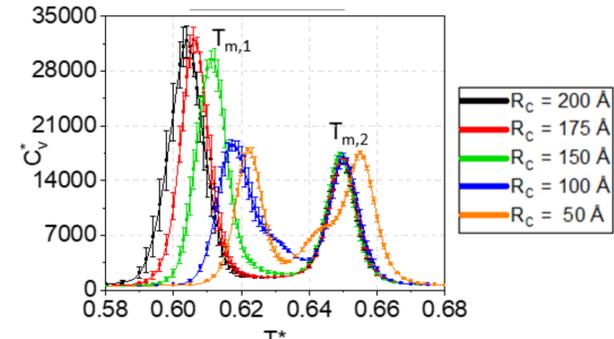
A medida que **aumenta el confinamiento**,  $T_m$  se desplaza hacia **temperaturas mayores**. Justificación:

$$\Delta F = \Delta E - T \cdot \Delta S$$

$$\text{A } T_m, \Delta F = 0,$$

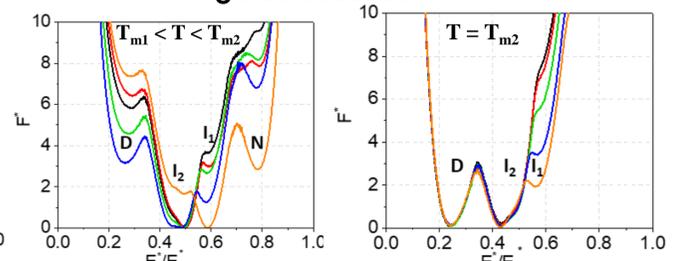
$$T_m = \frac{\Delta E}{\Delta S} = \frac{E_D - E_N}{S_D - S_N} \sim \text{constante} \quad \downarrow \downarrow \text{mucho cuando } R_c \downarrow$$

### 4.2. Complejo barnasa-barstar

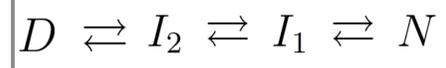


Para cada grado de confinamiento, **dos máximos**.

¿Tres estados?



¡Aparece un equilibrio entre **cuatro estados**!



## 5. CONCLUSIONES

- El confinamiento desplaza los máximos de las curvas de capacidad calorífica hacia temperaturas mayores.
- La proteína del dímero de la cápsida del virus MS2 presenta una transición del plegamiento de dos estados. Las cadenas adquieren su estructura terciaria mientras se produce el ensamblado de la estructura cuaternaria. Este comportamiento es típico para proteínas con un alto porcentaje de contactos nativos intercatenarios.
- El complejo barnasa-barstar muestra una transición del plegamiento de al menos cuatro estados. Primero se pliega parcialmente la cadena 1, y solo cuando la cadena 2 comienza a plegarse, ésta completa su plegamiento a la vez que se adquiere la estructura cuaternaria de la proteína. Este comportamiento es típico para proteínas con un bajo porcentaje de contactos intercatenarios. Ambos resultados concuerdan con los datos experimentales [3, 4].

## 6. REFERENCIAS

- [1] L. Prieto Frías. *Potenciales basados en topología para el estudio de las transiciones de plegamiento y agregación de proteínas*. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 2008.
- [2] H. Taketomi, Y. Ueda, y N. Gō. *Studies on protein folding, unfolding and fluctuations by computer simulation*. Int. J. Pept. Res., 7:445–459, 1975.
- [3] A. C. Pan, D. Jacobson, K. Yatsenko, D. Sritharan, T. M. Weinreich, y D. E. Shaw. *Atomic-level characterization of protein-protein association*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 116:4244–4249, 2019.
- [4] N. Plattner, S. Doerr, G. De Fabritiis, y F. Noé. *Complete protein-protein association kinetics in atomic detail revealed by molecular dynamics simulations and Markov modelling*. Nat. Chem., 9:1005–1011, 2017.