

Simulaciones de química computacional con gromacs

Laura Domínguez Dueñas
Departamento de Físicoquímica Facultad de Química UNAM

Introducción

En el presente proyecto se propone estudiar cómo diferentes cambios en el entorno modifican algunas propiedades estructurales y fisicoquímicas de proteínas intrínsecamente desordenadas, IDP's. Primero, se estudiará la respuesta estructural de un conjunto de proteínas de la familia de las LEA (Late embryogenesis abundant) ante condiciones que imiten la deshidratación; las proteínas LEA, son intrínsecamente desordenadas y participan en la embriogénesis tardía de las plantas. En una segunda parte, se estudian diversos parámetros que permitan describir correctamente el ensamble conformacional de la proteína LEA.

Los seres vivos presentamos diversas respuestas ante cambios en el entorno; muchos de estos cambios son generados por las proteínas que nos conforman. El entorno, es un factor esencial que determina la estructura tridimensional de las proteínas, por lo tanto, influye fuertemente en su estabilidad termodinámica, dinámica y correcta funcionalidad. Entender cómo se generan las respuestas de las proteínas ante modificaciones en el entorno es de suma importancia, ya que nos puede ayudar a comprender su funcionamiento para así poder modificar y/o controlar su función.

El agua es un componente activo e indispensable para las células. Sin embargo, con el paso del tiempo este recurso se vuelve limitado, ya sea por la finitud de la misma o porque el cambio climático va generando mayores sequías. Los campos de cultivo, en los cuales se cosechan nuestros alimentos, no es ajeno a la limitación de este recurso. Por tal motivo, entender el mecanismo de cómo las plantas pueden resistir condiciones de estrés es de suma importancia. Existen organismos que pueden sobrevivir a la deshidratación en algunas fases de su ciclo celular. Ha sido reportado que estos microorganismos pueden soportar deficiencia de agua debido a la presencia de proteínas resistentes a condiciones de estrés, tales como: bajas temperaturas; pérdidas considerables de agua; o altos grados de salinidad. Una familia de proteínas que se ha asociado a la resistencia a condiciones de estrés en las plantas son las proteínas LEA, las cuales, son conocidas como proteínas intrínsecamente desordenadas, IDPs, debido a que en la naturaleza presentan conformaciones desordenadas.

Algunas de las principales características de la familia de las proteínas LEA es que son altamente hidrofílicas y permanecen durante la embriogénesis tardía de las plantas. Se ha reportado que cuando estas proteínas se encuentran en solución acuosa su estructura es desordenada; sin embargo, bajo condiciones de deshidratación la mayoría de las proteínas LEA tiene una estructura helicoidal ordenada. Esta ganancia de estructura es completamente reversible tras la rehidratación. Se ha propuesto que la familia de las proteínas LEA está involucradas en la

resistencia al estrés mediante la protección de la función enzimática y/o la prevención de la agregación de otras proteínas en tiempos de estrés, como lo son la deshidratación o bajas temperaturas.

Este proyecto de investigación está enfocado en el estudio de las proteínas LEA que se encuentra en la planta *Arabidopsis thaliana*. Se ha demostrado que cuando las proteínas LEA del grupo 4 son sometidas a un tratamiento con compuestos que compiten por el agua, como el 2,2,2- trifluoroetanol (TFE), estas proteínas tienden a adquirir cierto nivel de estructura, como alfa hélices y hojas beta, indicando que las condiciones de disponibilidad de agua son capaces de inducir un cambio conformacional en las proteínas. Experimentalmente se encontró que este grupo de proteínas LEA se caracteriza por tener una región N-terminal que puede estructurarse en α -hélice al disminuir la disponibilidad de agua, por otro lado, la región C-terminal tiende a adoptar estructuras ordenadas hasta que se tiene poca disponibilidad de agua en el medio. Además, las proteínas de este grupo se caracterizan por estar cargadas y contener residuos de aminoácidos pequeños como la glicina, treonina y alanina, por otro lado, suelen contener pocas cantidades de cisteína, fenilalanina y triptófano.

El mecanismo de acción en el cual las proteínas AtLEA4-1, AtLEA4-1 y AtLEA4-5 participan en la resistencia a condiciones de estrés es que en presencia de agua las proteínas LEA se encuentran mayoritariamente desplegadas y que cuando la cantidad de agua disponible disminuye, estas proteínas modifican su conformación hacia un estado "activo" en el que interactúan con otras proteínas evitando su pérdida de estructura y función, actuando como proteínas "chaperonas". A diferencia de las proteínas estructurales, que en solución adoptan una estructura definida, las IDP's existen como un ensamble de conformaciones. Por tal motivo, para obtener información de una conformación individual del ensamble, o detalles moleculares, es necesario realizar estudios computacionales de dinámica molecular (MD) de muy extensa longitud para poder muestrear los eventos interesantes como el cambio conformacional de una proteína.

Como se describe anteriormente, el medio influye fuertemente sobre la funcionalidad de proteínas. Por esta razón, comprender, desde el punto de vista molecular, cómo responden las proteínas ante cambios en su entorno es de gran ayuda para entender y eventualmente poder controlar las respuestas ocasionadas por el medio.

Objetivo general

Estudiar cómo diferentes propiedades fisicoquímicas del entorno en el que se encuentran las proteínas modifican sus propiedades estructurales y su función.

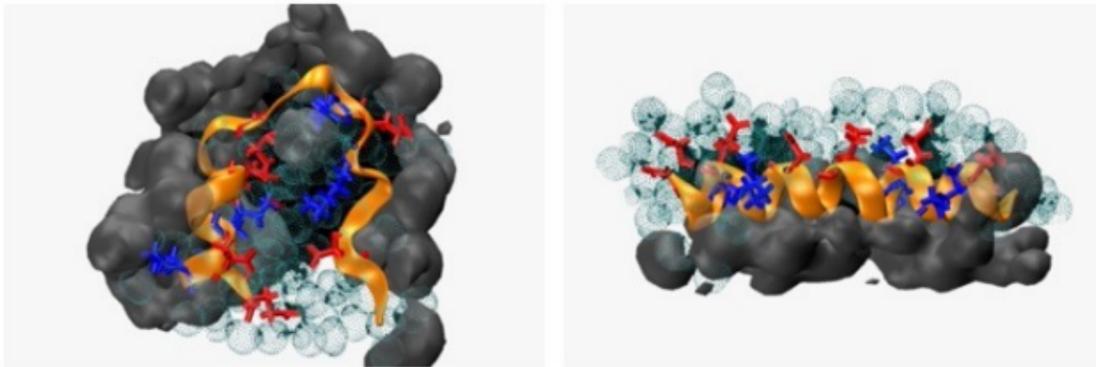
Objetivos particulares

- Identificar el cambio conformacional que tienen las proteínas intrínsecamente desordenadas (IDP's) al encontrarse en diferentes medios; tales como: solución acuosa y mezclas de diferentes proporciones de TFE/agua.
- Realizar simulaciones de dinámica molecular convencionales, de sistemas de proteínas LEA con a las proporciones de 20%, 40%, 60% y 80% de TFE y comparar el ensamble conformacional con los datos reportados en la literatura.

Metodología general

- Construir los sistemas con las diferentes proporciones del desecante.
- Utilizar la paquetería de GROMACS para obtener al menos 5 microsegundos de simulación de dinámica molecular convencional para una proteína IDP (IvLEA-22) en las diferentes proporciones de TFE/agua.

Estudio del Ensamble Conformacional de Proteínas Intrínsecamente Desordenadas en diferentes condiciones de deshidratación



Referencias

<https://www.sim-fq.com/investigaci%C3%B3n>