

De la evolución al plegado de proteínas repetitivas

- Ezequiel Galpern,^{1,2} Diego Ferreiro^{1,2}

¹*Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales*

²*Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires*

Las proteínas repetidas están formadas por copias en tándem de tramos de aminoácidos similares que se pliegan en arquitecturas alargadas. Debido a su simetría estructural, son un sistema único para modelar cómo las restricciones evolutivas a nivel de secuencia pueden afectar la estructura terciaria, el plegado y la función protéica. En este trabajo partimos de un set de datos de más de 150000 secuencias de la familia Ankirina, la repetitiva más numerosa. Combinamos un modelo evolutivo de Potts con un modelo mecánico explícito de duplicaciones y eliminaciones de repeticiones completas para calcular los parámetros evolutivos del sistema. Utilizamos la energía obtenida para calcular los parámetros de un modelo de plegado de juguete para proteínas repetidas. Se trata de un modelo de Ising 1D de grano grueso donde cada spin corresponde a un fragmento de secuencia de proteína que puede estar plegado o desplegado. Implementamos simulaciones de Monte Carlo de este modelo utilizando solo información de las secuencias, obteniendo curvas de desplegamiento térmico que son compatibles con los resultados experimentales reportados. Realizamos un análisis a gran escala del set de datos, caracterizando la estabilidad, la presencia de intermediarios, las barreras de energía libre y la cooperatividad del plegado. Finalmente, logramos predecir características fundamentales del plegado vinculadas a la función protéica, allanando el camino para guiar el diseño de proteínas utilizando un modelo evolutivo.