
ESTUDIO DEL MECANISMO DE PLEGAMIENTO MEDIANTE DOMAIN SWAPPING Y PROTEIN TRANSFORMATION EN LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN FOXP Y EL FACTOR DE ELONGACIÓN RFAH**SANDRO LUIS VALENZUELA DÍAZ
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA****RESUMEN**

Durante décadas se ha estudiado cómo una secuencia aminoacídica es capaz de alcanzar una estructura tridimensional única y estable en tiempos biológicamente relevantes. Actualmente se sabe que en este proceso, conocido como plegamiento de proteínas, en el cual se establecen los elementos de estructura secundaria y terciaria, es la propia topología del estado nativo (y en algunos casos la intervención de agentes externos complementarios a ésta), uno de los factores principales que gobiernan el proceso. Sin embargo, recientemente se han descrito modelos proteicos que desafían la univocidad del proceso de plegamiento de proteínas. En algunos, la topología permite a elementos de estructura secundaria y terciaria de una subunidad proteica intercambiarse con otra subunidad como parte de un mecanismo de oligomerización e incluso de agregación, el cual se denomina intercambio de segmentos (domain swapping). En otros casos, una misma secuencia alcanza más de una estructura nativa y por ende otra función, mecanismo denominado transformación proteica (protein transformation).

Domain Swapping (DS) es un mecanismo en el cual una proteína oligomeriza intercambiando parte de su estructura, rompiendo sus interacciones en el monómero y estableciendo las mismas pero con una subunidad adyacente, siendo importante la participación de una región flexible que permite el intercambio y que se denomina región bisagra. Protein Transformation (PT) involucra un cambio masivo en la estructura secundaria y terciaria de una parte o un dominio completo de una proteína, el cual es acompañado de un cambio en la función biológica que desempeña. Ejemplos de DS y PT se encuentran en la subfamilia P de factores de transcripción Fox humanos y en el factor de elongación de transcripción RfaH de *Escherichia coli*, respectivamente. Si bien se conocen los estados resultantes de DS y PT, no se ha estudiado la forma en que éstos ocurren a nivel mecanístico-estructural, y se atribuye su ocurrencia a la topología como parámetro principal. En este trabajo, se realizaron dinámicas moleculares con potenciales nativo-céntricos, para explicar estos cambios conformacionales en función de la topología, y

dinámicas moleculares con potenciales empíricos, para describir en detalle los cambios estructurales que ocurren durante los procesos de DS y PT.

ABSTRACT

For decades it has been studied how an amino acid sequence is capable to acquire a single and stable three-dimensional structure in biologically relevant time, this process is known as protein folding. Here, the elements of secondary and tertiary structure are established by their own native state topology, one major governing factor of the process. In some cases, is necessary external agents intervention to complement the folding process. However, recently it has been described protein models that challenge the uniqueness of the topology. In some cases, protein subunit exchange secondary and tertiary structure's elements with another subunit, as part of an oligomerization mechanism, even aggregation, preserving the topological architecture, process called domain swapping. In other cases, a single sequence reaches more than a native structure and thus another function, mechanism called protein transformation.

Domain Swapping (DS) is a mechanism in which a protein exchange part of its structure to oligomerize, breaking the interactions in the monomer and reestablishing the same interaction, but now with an adjacent subunit. This swapping involves a flexible region called hinge, which is important to the elements exchange. On the other hand, Protein Transformation (PT) involves a massive change in the secondary and tertiary structure involves a partial or entire domain of protein, which is accompanied by a change in biological role. Examples of DS are present in P subfamily from Fox transcription factors and of PT in transcription elongation factor RfaH of human and Escherichia coli. Although final state of DS (FoxP) and PT (RfaH) are known, it has not been studied how is the mechanism at structural level and whether the topology is the main parameter that explain their occurrence. In this work, we performed molecular dynamics with native-centric potential to explain conformational changes as function of the topology and molecular dynamics with empirical potentials to describe in detail the structural changes that occur during the process of DS and PT.