

Cálculo de pK_a de ácidos aspárticos en tiorredoxina a través de dinámica molecular

Aharon Gomez¹, Esteban Vöhringer-Martinez².

^{1,2}: Departamento de Físico-Química, Universidad de Concepción, Concepción, 403000, Chile.
aharongomez@udec.cl

ABSTRACT

La tiorredoxina es una enzima reductasa que se ha estudiada de manera transversal. De forma computacional se ha tratado de describir el comportamiento anómalo de uno de sus residuos de ácido aspártico (Asp26). Este residuo se encuentra en una cavidad hidrofóbica, por lo que su constante de acidez es 4 órdenes de magnitud inferior al valor en solución. La predicción del cambio de la constante de acidez o ΔpK_a con métodos teórico-computacionales en residuos como es el Asp26 presenta un gran desafío que se ha estudiado a través de diversos enfoques¹⁻².

En este trabajo se estudió el ΔpK_a del Asp26 en tiorredoxina en comparación al mismo residuo expuesto al solvente Asp20 utilizando simulaciones de dinámica molecular y cálculos de energía libre con solvente explícito. Para cada estado de protonación se obtuvieron distintas conformaciones por un método de agrupación que se basa en la desviación cuadrática media de la cadena peptídica utilizando el campo de fuerza AMBER99sb. Se calculó el cambio en la energía libre asociado a la transferencia del protón entre los residuos Asp20 y Asp26 usando la población de cada conformación como peso de Boltzmann para comparar con el valor experimental.

En el estado protonado de Asp26 se encontraron distintos conformeros que se diferencian en los extremos de la cadena peptídica. Por otro lado, para el conformero más abundante en el estado desprotonado de Asp26 se observa la formación de una interacción electrostática entre las cargas opuestas del Asp26 y una lisina (Lys57). Describir este proceso a través de sus distintos conformeros hace más precisa la predicción de ΔpK_a debido a que en cada uno de ellos se presentan diversas interacciones que se traducen en diferencias energéticas que son ignoradas al realizar cálculos de energía libre solo desde una estructura. Al considerar los conformeros más abundantes junto a su peso de Boltzmann la predicción de ΔpK_a mejoró en forma significativa.

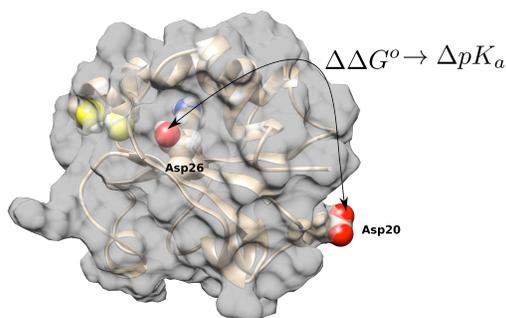


Fig.1. Tiorredoxina con su superficie de van der Waals en negro, se muestran los residuos de cisteína en el sitio activo, la lisina y los ácidos aspárticos del sitio y el expuesto al solvente.

1. T. Simonson, J. Carlsson, D. A. Case, J. Am. Chem. Soc., 2004.

2. S. K. Burger, J. Schofield, P. W. Ayers, J. Phys. Chem. B, 2013.

3. E. Vöhringer-Martinez, T. Verstraelen, P. W. Ayers, J. Phys. Chem. B, 2014.