
**INDUCIENDO EVENTOS DE DISOCIACIÓN EN COMPLEJOS
PROTEÍNA-PROTEÍNA****FRANCISCA ANDREA SALAS SEPÚLVEDA
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA****RESUMEN**

Los eventos de asociación o binding de complejos proteína-proteína han sido y son ampliamente estudiados lo que, en parte, refleja la relevancia de este tipo de sucesos en procesos y funciones vitales a nivel celular. A pesar de lo anterior, las investigaciones sobre eventos de disociación o unbinding de complejos proteína-proteína, de tanta relevancia biológica como su asociación, son escasas. Esto no ocurre debido a la falta de interés que podría existir referente a estos eventos, más bien es consecuencia de la dificultad intrínseca de estudiar la disociación de sistemas tan grandes como los complejos proteína-proteína; son sucesos que ocurren en el orden de los microsegundos e incluso años. El alto costo computacional que genera el análisis in silico de complejos proteína-proteína ha dejado al descubierto la necesidad de plantear y/o utilizar métodos no convencionales de dinámica molecular para su estudio como, por ejemplo, el uso de ligandos más pequeños como drogas o toxinas. En particular, caribdotoxina (CTX) corresponde a una toxina de origen peptídico sintetizada por *Leiurus quinquestriatus hebraeus*, que tiene como blanco molecular canales de potasio (de importante rol en la excitabilidad del sistema nervioso) provocando la oclusión del poro de estos canales. A su vez, esta propiedad ha sido ampliamente utilizada para modelar y estudiar canales de potasio dependientes de voltaje. Rica en residuos alcalinos, CTX ocluye el poro del canal mediante interacciones electrostáticas atractivas con residuos que se ubican en la porción extracelular de la proteína de membrana. Se ha determinado además, que su acción es dependiente tanto del voltaje como de la concentración interna y externa de K^+ . Sumado a lo anterior, se ha propuesto un modelo de interacción "simple": Shaker/CTX, considerado como tal, ya que, su acople no conduce a cambios conformacionales ni encaje inducido y, por ende, a partir del análisis de las superficies de interacción entre ambos sería posible modelar fenómenos de

disociación. En consecuencia, se propone para este trabajo, realizar análisis de eventos de disociación proteína-proteína inducidos por la aplicación de potencial eléctrico, con tal de observar y cuantificar los estados de transición que anteceden a los eventos de disociación y la contribución energética de cada uno de los pares interactuantes en la interfaz del complejo toxina-canal, mediante el sistema Shaker/CTX.

ABSTRACT

The association or binding events of protein-protein complexes have been extensively studied, which, in part, reflects the relevance of this type of events in vital processes and functions at the cellular level. Despite the above, research on the dissociation or unbinding events of protein-protein complexes, of as much biological relevance as their association, is limited. This is not due to a lack of interest in these events, but to the intrinsic difficulty of studying the dissociation of systems as large as protein-protein complexes; these are events that occur in the order of microseconds or even years. The high computational cost of *in silico* analysis of protein-protein complexes has revealed the need to develop and/or use unconventional molecular dynamics methods for their study, for example, the use of smaller ligands such as drugs or toxins. In particular, charybdotoxin (CTX) corresponds to a toxin of peptide origin synthesized by *Leiurus quinquestratus hebraeus*, which has as its molecular target the potassium channels (of important role in the excitability of the nervous system) causing the occlusion of the pore of these channels. This property has been widely used to model and study voltage-dependent potassium channels. Rich in alkaline residues, CTX occludes the channel pore through attractive electrostatic interactions with residues located in the extracellular portion of the membrane protein. It has also been determined that its action is dependent on both voltage and internal and external K^+ concentration. In addition to the above, a "simple" interaction model has been proposed: Shaker/CTX, because their coupling does not lead to conformational changes or induced binding and, therefore, from the analysis of the interaction surfaces between the two it would be possible to model dissociation phenomena. Consequently, it is proposed for this work to analyze the protein-protein dissociation events induced by the application of electric potential, in order to observe and quantify the transition states that precede the dissociation events and the energetic contribution of each of the interacting pairs at the interface of the toxin-channel complex, by means of the Shaker/CTX system.