

Revista Latinoamericana de Difusión Científica
Volumen 8 – Número 14
Depósito Legal ZU2019000058 - ISSN 2711-0494

Revista Latinoamericana de Difusión Científica



Volumen 8 - Número 14
Enero – Junio 2026
Maracaibo – Venezuela

Estudio de la estabilidad mecánica de proteínas SUMO 1 y 2 mediante la técnica computacional “Pull and Wait”

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.18424037>

Juliette Vanessa Suárez Velásquez*
German Alexander Pabón Rosas**

RESUMEN

El artículo presenta un estudio computacional sobre la **estabilidad mecánica de las proteínas SUMO 1 y SUMO 2**, utilizando el protocolo *Pull and Wait (PNW)* dentro del marco de simulaciones de dinámica molecular. Estas proteínas, pertenecientes a la familia de modificadores tipo ubiquitina, desempeñan funciones clave en procesos celulares como la transcripción y la reparación del ADN. Mediante simulaciones realizadas con la plataforma **CHARMM**, se aplicó una fuerza a las proteínas para inducir su estiramiento y se analizó el comportamiento estructural, particularmente el **rompimiento de puentes de hidrógeno**. Los resultados muestran que **SUMO 2 alcanza una mayor fuerza máxima (~620 pN)** en comparación con SUMO 1 (~550 pN), aunque esta última requiere una mayor distancia para alcanzar dicha fuerza, lo que sugiere una mayor resistencia al despliegue. Además, se observó que los **puentes de hidrógeno se rompen de manera escalonada** y que el proceso está mediado por la presencia de moléculas de agua, que participan en la reorganización estructural de las proteínas durante el estiramiento. El estudio concluye que el protocolo *Pull and Wait* permite obtener resultados más realistas en comparación con otros métodos computacionales, y que este enfoque proporciona información valiosa sobre los **mecanismos moleculares que determinan la estabilidad estructural de proteínas** relacionadas con SUMO y la ubiquitina.

PALABRAS CLAVE: Proteínas, Dinámica molecular, Métodos computacionales, Protocolo Pull and Wait.

* Licenciatura en Física. Egresada de la Universidad Distrital "Francisco José de Caldas". ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0256-9139>. E-mail: jvsuarezv@udistrital.edu.co

** Profesor Asociado, Facultad de Ciencias, Departamento de Física, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9042-0775>. E-mail: german.pabon@javeriana.edu.co

Study of the Mechanical Stability of SUMO 1 and 2 Proteins Using the Computational Technique “Pull and Wait”

ABSTRACT

This article presents a computational study on the mechanical stability of the SUMO 1 and SUMO 2 proteins, using the Pull and Wait (PNW) protocol within the framework of molecular dynamics simulations. These proteins, belonging to the ubiquitin-like modifier family, play key roles in cellular processes such as transcription and DNA repair. Using simulations performed with the CHARMM platform, a force was applied to the proteins to induce stretching, and their structural behavior, particularly hydrogen bond breaking, was analyzed. The results show that SUMO 2 reaches a higher maximum force (~620 pN) compared to SUMO 1 (~550 pN), although the latter requires a greater distance to reach this force, suggesting greater resistance to unfolding. Furthermore, it was observed that hydrogen bonds break in a stepwise manner and that the process is mediated by the presence of water molecules, which participate in the structural reorganization of the proteins during stretching. The study concludes that the Pull and Wait protocol allows for more realistic results compared to other computational methods, and that this approach provides valuable information on the molecular mechanisms that determine the structural stability of SUMO-related proteins and ubiquitin.

KEYWORDS: Proteins, Molecular dynamics, Computational methods, Pull and Wait protocol.

Introducción

La estabilidad mecánica de las proteínas es un factor crítico para comprender su funcionalidad y el rol que desempeñan en estructuras moleculares complejas. En particular, las proteínas SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) 1 y 2 son esenciales en procesos celulares como la regulación de la transcripción y la reparación del ADN (Hay, 2005), (Hickey et al., 2012).

Este proceso depende de las interacciones entre las cadenas de aminoácidos que forman su estructura terciaria, las cuales se estabilizan mediante puentes de hidrógeno (Hickey et al., 2012). Por ello, analizar la mecánica de estas proteínas bajo estrés permite dilucidar los mecanismos moleculares responsables de su comportamiento estructural y funcional (Matunis et al., 1996).

El desarrollo de técnicas computacionales como Steered Molecular Dynamics (SMD) (Isralewitz et al., 2001) y el protocolo Pull and Wait (PNW) (Pabón & Amzel, 2006), ha permitido emular condiciones experimentales para investigar estos fenómenos a nivel molecular, (Best & Hummer, 2009). El protocolo PNW, al emplear pasos de integración más largos, facilita la simulación de velocidades de estiramiento más bajas y cercanas a las condiciones experimentales, lo que lo convierte en una herramienta valiosa para estudiar la dinámica de proteínas (Gao et al., 2003).

Este estudio utiliza el método PNW para investigar las propiedades mecánicas de las proteínas SUMO 1 y 2, enfocándose en la ruptura de sus puentes de hidrógeno y el despliegue estructural resultante. Se busca no solo comparar estas proteínas entre sí, sino también en relación con otras moléculas de la familia de la ubiquitina (Pabón & Amzel, 2012), aportando evidencia sobre la relación entre la estructura y la fuerza mecánica requerida para su desnaturalización (Carrion-Vazquez et al., 1999).

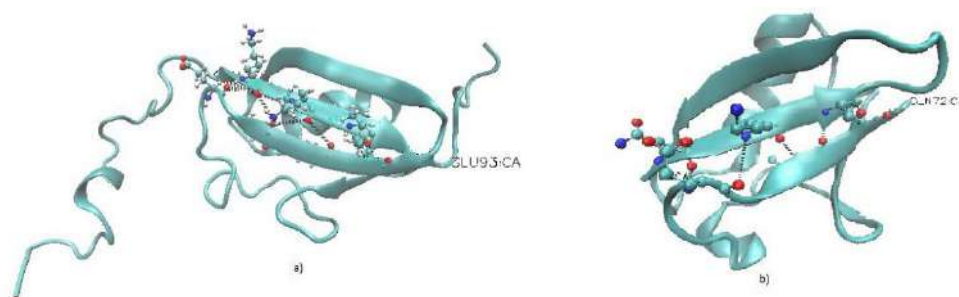


Figura 1: representación tridimensional de las proteínas SUMO 1 Y 2. a) Proteína SUMO 1 con sus respectivos puentes de hidrógeno entre los plegamientos β_1 y β_4 . b) proteína SUMO 2 con sus cinco puentes de hidrógeno entre las β_1 y β_5 .

1. Metodología

La dinámica molecular de estiramiento de las proteínas SUMO 1 y 2 se realizó empleando el protocolo PNW. Este método utiliza pasos de integración más largos, lo que permite simular velocidades de estiramiento más bajas y equilibrar el sistema después de cada paso. Las simulaciones se desarrollaron utilizando la plataforma CHARMM (Brooks et al., 2009) y las proteínas fueron inmersas en cajas de agua tipo TIP3P (Gao et al., 2003).

El carbono alfa del terminal N de la proteína se mantuvo fijo, mientras que el carbono alfa del terminal C fue sometido a una fuerza externa simulada por un potencial elástico de constante $3 \text{ kcal/mol} \cdot \text{\AA}^2$ (Fig. 2).

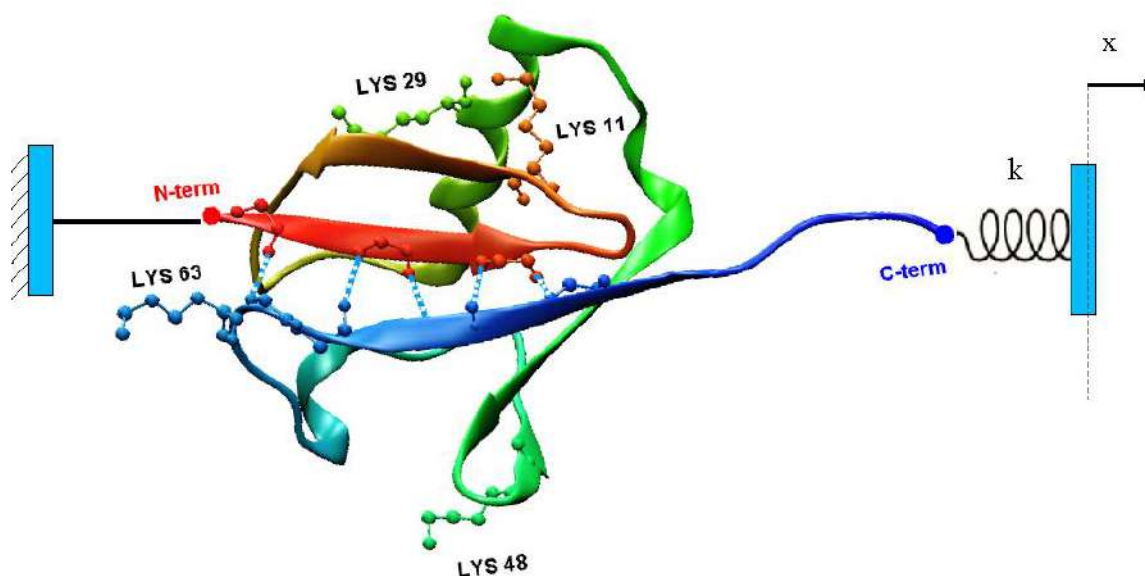


Figura 2: representación del protocolo PNW con la proteína UBQ. Para las dos proteínas el carbono Alpha del terminal C se sujeto a un resorte cuyo extremo se extiende una distancia de $4 \text{ \AA}$ por paso de extensión. La simulación de SUMO 1 se desarrolló en siete pasos, mientras que para SUMO 2 se desarrolló en seis pasos, estos permiten determinar la extensión de las proteínas al llegar al límite de las cajas de agua. Las extensiones finales (distancia final del carbono Alpha estirado con relación a su posición original) fueron de $28 \text{ \AA}$ y $24 \text{ \AA}$ respectivamente.

SUMO 1 y SUMO 2 se analizaron en términos de su resistencia mecánica, identificando los picos de fuerza máxima y los puntos de ruptura de los puentes de hidrógeno, acorde a la metodología en estudios relacionados (Pabón & Amzel, 2012) (Schlierf et al., 2004).

2. Resultados y Discusión

En el estiramiento de SUMO 1 se observó un pico máximo de fuerza entre 500 y 550 pN (Fig.3) a una distancia de $8 \text{ \AA}$. Para SUMO 2, el pico máximo fue de aproximadamente

620 pN (Fig. 4) a una distancia de 7 Å. Estos resultados sugieren que SUMO 2 posee una estructura más fuerte, aunque su resistencia al despliegue es menor debido a una menor distancia requerida para alcanzar el pico de fuerza.

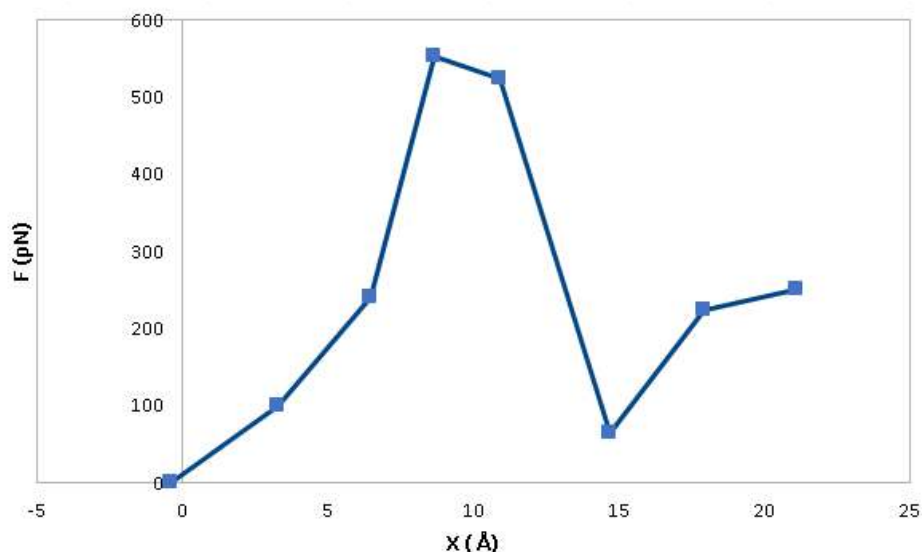


Figura 3: Gráfica de fuerza vs extensión de la proteína SUMO 1 : Pico máximo de fuerza entre 500 y 550 pN a los 8 Å de estiramiento

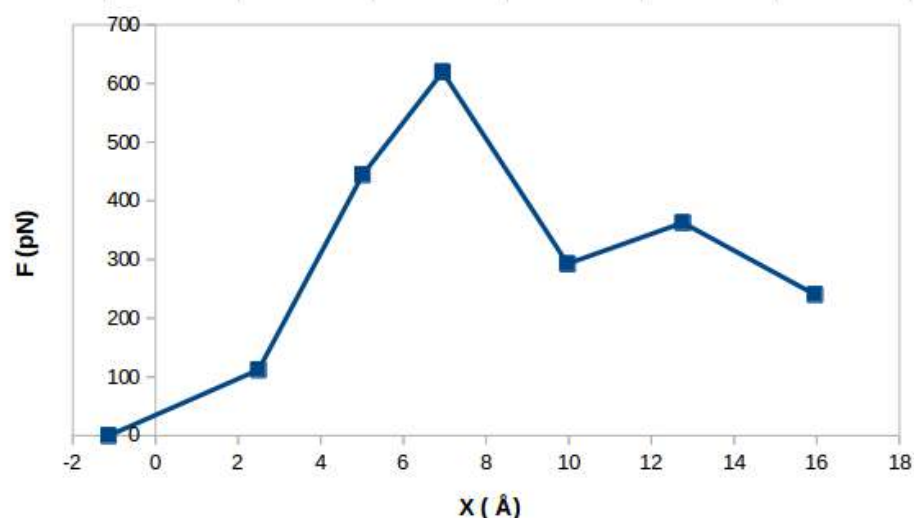


Figura 4: Gráfica de fuerza en función de la extensión de la proteína SUMO 2. El pico máximo fue de aproximadamente 620 pN a una distancia de 7 Å

Comparando con ubiquitina, cuyos picos de fuerza son mayores (~ 1450 pN a una extensión de $15 \text{ \AA}$), SUMO 1 y 2 presentan una estabilidad mecánica inferior, acorde con su función biológica (Schlierf et al., 2004; Berkovich et al., 2012; Pabón & Amzel, 2012).

Los cinco puentes de hidrógeno en ambas proteínas se rompieron de manera escalonada (Fig 5,6) durante el estiramiento, con un comportamiento influenciado por las moléculas de agua circundantes que intervienen en la formación de nuevos enlaces al reemplazar a los donadores y aceptores de la cadena principal, mediando la formación de nuevos puentes de hidrogeno (Fig. 7).

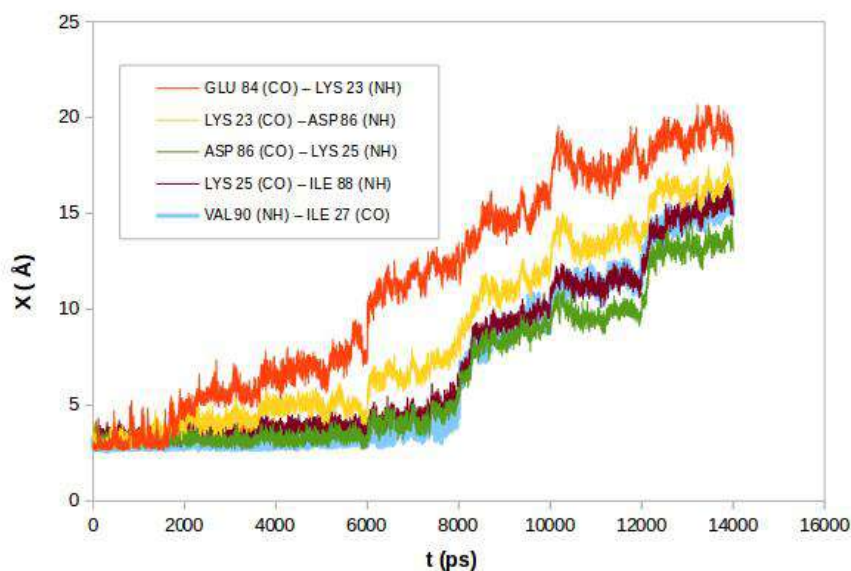


Figura 5: Rompimiento de los puentes de hidrogeno en Sumo 1 durante la simulación. Se observar que el rompimiento del primer puente de hidrógeno GLU 84 (CO)–LYS 23 (NH) se da a una distancia de $\sim 5 \text{ \AA}$ durante los primeros 2000 ps de la simulación. El segundo puente de hidrógeno LYS 23(CO)–ASP 86 (NH) se rompe a los 6000 ps a una distancia de alrededor de $6 \text{ \AA}$. El rompimiento de los puentes de hidrógeno restantes se da aproximadamente a los $8 \text{ \AA}$ de distancia en un tiempo de 8000 ps de simulación

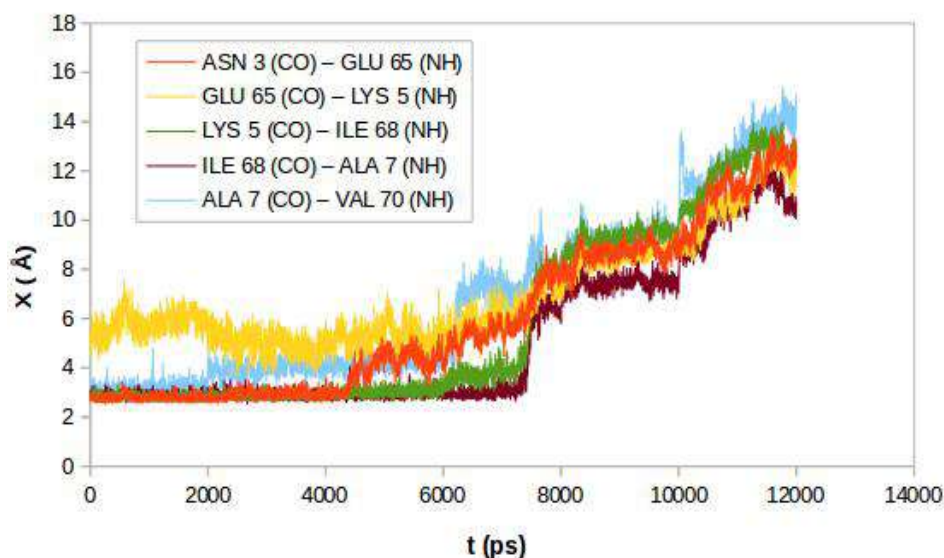


Figura 6: Rompimiento de puentes de hidrogeno en SUMO 2. Los cinco puentes de hidrógeno que se encuentran entre los plegamientos β_1 y β_5 se rompieron a una extensión de $5\text{\AA}$ en un tiempo de simulación de $\sim 7800\text{ps}$

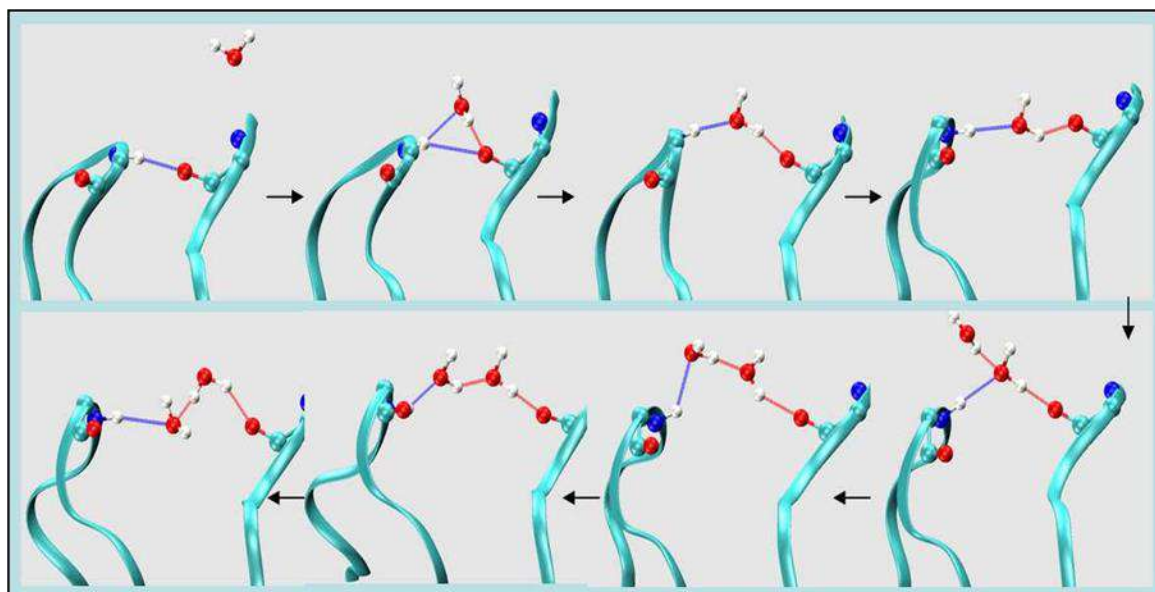


Fig. 7. Mecanismo mediado por moléculas de agua que persistente en el proceso de rompimiento de los puentes de hidrogeno de las estructuras responsables de la estabilidad de Ubiquitina. Sumo 1 y Sumo 2.

Conclusiones

El protocolo Pull and Wait permite estudiar la estabilidad mecánica de las proteínas SUMO 1 y 2 con mayor realismo frente a métodos como SMD. Los resultados indican que SUMO 2 es más fuerte estructuralmente que SUMO 1, aunque esta última resiste más al despliegue debido a una mayor distancia al pico de fuerza. La metodología aplicada contribuye a dilucidar los mecanismos moleculares que subyacen en la estabilidad de estas proteínas revelando, al igual que con otras proteínas de la misma familia, el papel de las moléculas de agua en el proceso de rompimiento de los puentes de hidrogeno primeros responsables de la estructura terciaria de las moléculas, proporcionando información valiosa para su análisis estructural.

Referencias

- Berkovich, R., García-Manyes, S., & Urbakh, M. (2012). Unfolding ubiquitin by force: Water-mediated H-bond destabilization. *Biophysical Journal*, 102(4), 785–794. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2012.01.008>
- Best, R. B., & Hummer, G. (2009). Optimized molecular dynamics force fields applied to protein unfolding. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(26), 9004–9015. <https://doi.org/10.1021/jp901540t>
- Brooks, B. R., Brooks, C. L., Mackerell, A. D., Nilsson, L., Petrella, R. J., Roux, B., Won, Y., Archontis, G., Bartels, C., Boresch, S., Caflisch, A., Caves, L., Cui, Q., Dinner, A. R., Feig, M., Fischer, S., Gao, J., Hodoscek, M., Im, W., ... Karplus, M. (2009). CHARMM: The biomolecular simulation program. *Journal of Computational Chemistry*, 30(10), 1545–1614. <https://doi.org/10.1002/jcc.21287>
- Carrion-Vazquez, M., Oberhauser, A. F., Fowler, S. B., Marszalek, P. E., Broedel, S. E., Clarke, J., & Fernandez, J. M. (1999). Mechanical and chemical unfolding of a single protein: A comparison. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(7), 3694–3699. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.7.3694>
- Gao, M., Craig, D., Vogel, V., & Schulten, K. (2003). Structure and functional significance of mechanically unfolded fibronectin type III1 intermediates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(25), 14784–14789. <https://doi.org/10.1073/pnas.2334390100>
- Hay, R. T. (2005). SUMO: A history of modification. *Molecular Cell*, 18(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.03.012>
- Hickey, C. M., Wilson, N. R., & Hochstrasser, M. (2012). Function and regulation of SUMO proteases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(12), 755–766. <https://doi.org/10.1038/nrm3478>

Isralewitz, B., Gao, M., & Schulten, K. (2001). Steered molecular dynamics and mechanical functions of proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 11(2), 224–230. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(00\)00194-9](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(00)00194-9)

Matunis, M. J., Coutavas, E., & Blobel, G. (1996). A novel ubiquitin-like modification modulates the partitioning of the Ran-GTPase-activating protein RanGAP1. *The Journal of Cell Biology*, 135(6), 1457–1470. <https://doi.org/10.1083/jcb.135.6.1457>

Pabón, G. A., & Amzel, L. M. (2006). Thermodynamic calculations in biological systems. *Journal of Computational Chemistry*, 27(3), 352–360. <https://doi.org/10.1002/jcc.20312>

Pabón, G., & Amzel, L. M. (2012). *Unfolding ubiquitin by force: Water mediated H-bond destabilization*. Universitas Scientiarum, 17(3), 273–281. <https://doi.org/10.11144/javeriana.SC17-3.uubf>

Schlierf, M., Li, H., & Fernandez, J. M. (2004). The unfolding kinetics of ubiquitin captured with single-molecule force-clamp techniques. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(19), 7299–7304. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400542101>

Conflicto de interés

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún conflicto de interés.

Declaración ética

Los autores declaran que el proceso de investigación que dio lugar al presente manuscrito se desarrolló siguiendo criterios éticos, por lo que fueron empleadas en forma racional y profesional las herramientas tecnológicas asociadas a la generación del conocimiento.

Copyright

La Revista Latinoamericana de Difusión Científica declara que reconoce los derechos de los autores de los trabajos originales que en ella se publican; dichos trabajos son propiedad intelectual de sus autores. Los autores preservan sus derechos de autoría y comparten sin propósitos comerciales, según la licencia adoptada por la revista.

Licencia CreativeCommons

Esta obra está bajo una Licencia CreativeCommons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

