

# MECÂNICA QUÂNTICA SUPERSIMÉTRICA NA MODELAGEM DE ENOVELAMENTO DE PROTEÍNAS

REGINA MARIA RICOTTA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fatec SP - Departamento de Ensino Geral  
regina.ricotta@fatec.sp.gov.br

*Supersymmetric Quantum Mechanics in Protein Folding Modeling*

Eixo Tecnológico: *Controle e Processos Industriais*

## Resumo

Mecânica Quântica Supersimétrica, MQS, é uma ferramenta algébrica utilizada para abordar diferentes aspectos de sistemas espectrais de mecânica quântica não relativística. Ao associarmos a MQS ao método variacional foi possível analisar problemas quânticos espectrais, como o de moléculas diatômicas, tunelamento quântico, pontos quânticos, características não lineares de modelos analíticos para o DNA, confinamento quântico de ligações de Hidrogênio no DNA e outros problemas de potenciais algébricos, entre eles o relacionado ao enovelamento de proteínas. O processo de enovelamento de proteínas, considerado um processo de difusão, foi descrito pela equação de Fokker-Planck, EFP, mapeada numa equação do tipo Schrödinger, o que tornou este processo probabilístico em um problema espectral, possibilitando o uso do método da MQS, associado ao método variacional para o cálculo da distribuição de probabilidades dependente do tempo, para perfis teóricos da energia livre do sistema. O presente trabalho apresenta uma abordagem inicial da cinética do enovelamento a partir de perfis de energia livre gerados por modelagem computacional de proteínas, como a Barnase e Top7. Foram produzidos analiticamente os perfis de energia livre dependente da temperatura de modo a obtermos curvas analíticas que melhor descrevessem o enovelamento.

**Palavras-chave:** *Mecânica Quântica, Supersimetria, Enovelamento de Proteína, Equação de Fokker-Planck.*

## Abstract

Supersymmetric Quantum Mechanics, SQM, is an algebraic tool used to address different aspects of spectral systems of non-relativistic quantum mechanics. By associating SQM with the variational method, it was possible to analyze spectral quantum problems, such as diatomic molecules, quantum tunneling, quantum dots, nonlinear characteristics of analytical models for DNA, quantum confinement of hydrogen bonds in DNA and other algebraic potential problems, including that related to protein folding. The protein folding process, considered a diffusion process, was described by the Fokker-Planck equation, FPE, mapped into a Schrödinger-type equation, which turned this probabilistic process into a spectral problem, enabling the use of the SQM method, associated with the variational method, to calculate the time-dependent probability distribution for theoretical profiles of the system's free energy. This work presents an initial approach to folding kinetics based on free energy profiles generated by computational modeling of proteins such as Barnase and Top7. Temperature-dependent free energy profiles were analytically produced in order to obtain analytical curves that best describe folding.

**Key-words:** *Quantum Mechanics, Supersymmetry, Protein Folding, Fokker-Planck Equation.*

## 1. Introdução

Mecânica Quântica Supersimétrica, MQS, é uma ferramenta algébrica útil criada no início dos anos 80 para resolver diferentes aspectos de sistemas espectrais de mecânica quântica não relativística. No caso de problemas que não são exatamente solúveis, foi sugerido que o método variacional poderia ser aplicado dentro do formalismo de MQS para avaliar o espectro de energia de moléculas diatômicas, [1]. Desde então a metodologia forneceu conhecimento sobre problemas quânticos espectrais, tunelamento quântico, pontos quânticos, características não lineares do modelo Peyrard-Bishop para o DNA, confinamento quântico de ligações de Hidrogênio no DNA e outros problemas de potenciais algébricos, entre eles um processo

### *Anais da VIII Mostra de Docentes em RJ*

difusivo, como o enovelamento de proteínas. As proteínas são entidades funcionais em todos os sistemas vivos, formadas por uma sequência linear de aminoácidos. Sua funcionalidade biológica está associada ao arranjo espacial desses aminoácidos que os compõem em uma estrutura tridimensional: partindo de uma cadeia unidimensional (estado desenovelado) chegando à sua estrutura tridimensional (estado enovelado) pela qual a proteína se torna biologicamente funcional. Porém, essa sequência linear pode passar por conformações intermediárias, que são estados de transição em que a proteína pode não atingir seu estado enovelado e se aglomerar, criando estados amorfos, fibras amorfas que podem causar uma série de problemas relacionados ao mau funcionamento da proteína. Portanto, é importante entender como se consegue a estrutura tridimensional, tema que tem sido amplamente estudado nas últimas décadas sob o conceito de funil enovelável, onde o cenário energético tem o formato de um funil, [2]-[4]. O processo de enovelamento de proteínas, considerado um processo de difusão, é descrito pela equação de Fokker-Planck (EFP) que pode ser mapeada numa equação do tipo Schrödinger [5], [6], o que torna este processo probabilístico em um problema espectral. Usualmente esse tipo de problema tem sido abordado através de técnicas computacionais, [7], particularmente usando o Método de Monte Carlo e dinâmica molecular [8]-[10]. A metodologia da MQS associada ao método variacional [1], viabilizou um tratamento analítico aproximado, para o problema do enovelamento proteico [11], [12]. Na sequência exploramos a dinâmica da distribuição de probabilidades obtida como solução da EFP para um sistema teórico descrito por uma função potencial tri-estável. Com esta metodologia da MQS obtivemos o espectro de funções e energias da ES associada, caracterizamos o processo de dinâmica entre os mínimos do potencial e avaliamos a dependência entre o processo de difusão com a profundidade do mínimo central do potencial, [13]. Abordamos também a dependência da difusão e sua influência nos perfis simétricos de energia livre através do cálculo do tempo de passagem em função do parâmetro de difusão, [14]. Em seguida, o objetivo foi de ajustar os valores de energia livre de proteínas projetadas por computador, provenientes de biologia molecular, para diferentes valores da temperatura, em funções do tipo polinomiais. Neste trabalho apresentamos os estudos realizados das proteínas Top7 e Barnase. Os perfis de energia livre produzidos são assimétricos. Os próximos passos envolvem a cinética do enovelamento.

## **2. Materiais e métodos**

O processo biológico do enovelamento de proteínas é descrito fisicamente por um modelo matemático que considera o processo difusivo, baseado no conceito de funil e superfície de energia, [2] - [4], que representa a energia livre interna de todos os estados conformacionais da proteína. O processo de enovelamento parte da equação de Fokker-Planck, EFP, unidimensional da distribuição de probabilidades e com uma força direcional relacionada à energia livre do sistema, através de função potencial que contenha pelo menos dois mínimos simétricos ou assimétricos. Estes mínimos correspondem aos estados desenovelado e enovelado da proteína. Quando há um mínimo central, este representaria um conjunto de conformações intermediárias da proteína. Pela profundidade do mínimo central, uma quantidade relevante para caracterizar o enovelamento é o tempo de passagem das partículas do estado desenovelado ao enovelado. Por meio do mapeamento da equação de Fokker-Planck em uma equação de Schrödinger (ES) o espectro estacionário de funções e de energias foi calculado por técnicas da mecânica quântica supersimétrica (MQS) e um procedimento variacional para obter soluções aproximadas para as autofunções e autovalores, componentes da distribuição de probabilidade de transição dependente do tempo. Desta forma podem ser calculadas as populações dos poços e o tempo de passagem entre os poços a fim de caracterizar a dinâmica e funcionalidade da proteína. O método variacional associado à MQS é um método aproximativo utilizado em

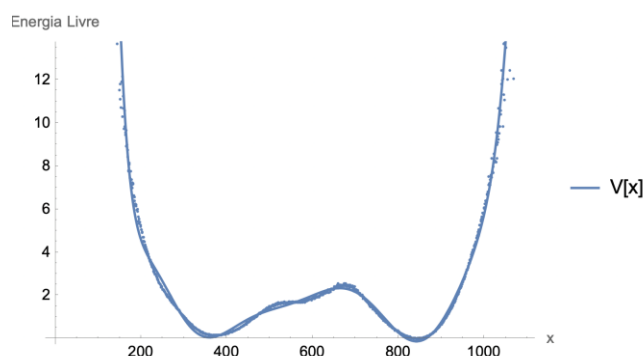
### Anais da VIII Mostra de Docentes em RJ

projetos anteriores desenvolvidos em RJI, para sistemas confinados e moléculas diatômicas [15], confinamento quântico dos pontos quânticos [16], ligações de Hidrogênio e confinamento quântico [17], problemas com massa dependente da posição e a desnaturação térmica do DNA, [18], tunelamento quântico [19]. Esta metodologia também se mostrou viável quando utilizada na análise da EFP para descrever um processo difusivo, como o de enovelamento de proteínas com um potencial biestável [11], [12], e potenciais tri estáveis, [13], [14]. Associado ao método está a manipulação algébrica através de programa de computação analítica. Este trabalho apresenta a aplicação desta metodologia para potenciais gerados a partir de dados de energia livre advindos de simulações de proteínas reais que foram produzidos a partir de simulação de dinâmica molecular, para diferentes valores da temperatura. Foi realizado um ajuste destes dados de energia livre a funções polinomiais a serem utilizadas na aplicação da metodologia da MQS para obtenção do espectro de funções de onda e energias para o cálculo da densidade de probabilidade, solução da EFP e caracterização da dinâmica de enovelamento da proteína.

### 3. Resultados e Discussão

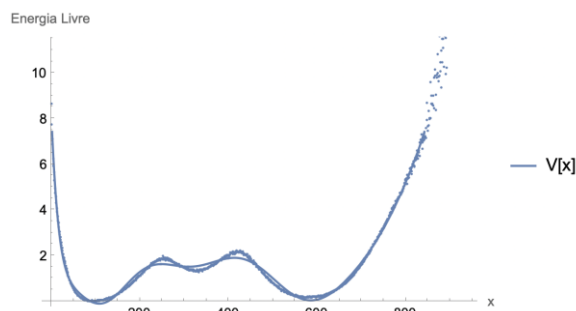
Com o objetivo abordar a cinética do enovelamento de proteínas reais obtivemos dados de simulações de dinâmica molecular (computacional) para diferentes temperaturas, das proteínas Top7 e Barnase. Estes dados foram disponibilizados pelos parceiros Prof. Dr. Ronaldo Junio de Oliveira, (UFTM, MG), Prof. Dr. Ícaro Putinhon Caruso e Prof. Dr. Raphael Vinicius Rodrigues Dias, ambos do IBILCE-UNESP, campus de São José do Rio Preto. A partir destes dados e com a ajuda de programa de análise analítica e numérica foram obtidos perfis de energia livre dados por funções polinomiais para a aplicação do método da MQS na obtenção do espectro de energias da ES associada. As Fig. 1 a 4 mostram alguns perfis de energia livre termodinâmica em função da coordenada de reação dos contatos nativos x das proteínas Top 7 e Barnase. Os pontos referem-se à energia livre obtida com simulações e a curva contínua é o ajuste polinomial,  $V(x)$ , todos polinômios de ordem  $x^{12}$ . Todos os perfis obtidos são assimétricos e apresentam aparentemente um estado intermediário de pequena profundidade.

**Fig. 1** - Valores de energia livre obtidos de simulações computacionais e ajuste de parâmetros realizado em função da coordenada de reação.  
Energia livre da proteína Top 7\_E25\_biotin.



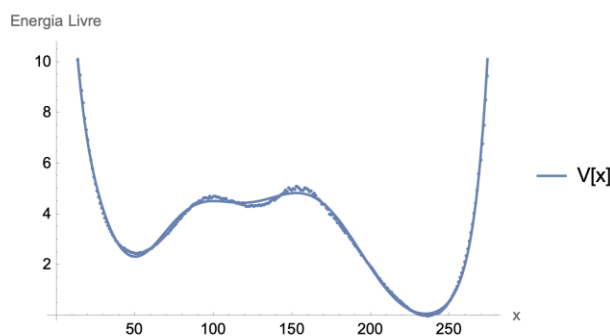
Fonte: (Autor, 2024).

**Fig. 2** - Valores de energia livre obtidos de simulações computacionais e ajuste de parâmetros realizado em função da coordenada de reação.  
Energia livre da proteína Top 7\_E25.



Fonte: (Autor, 2024).

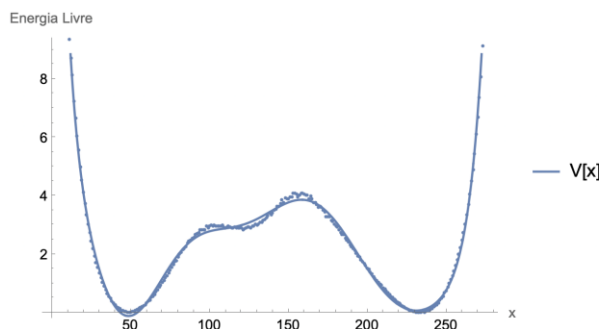
**Fig. 3** - Valores de energia livre obtidos de simulações computacionais e ajuste de parâmetros realizado em função da coordenada de reação.  
Energia livre da proteína Barnase (T=1300).



Fonte: (Autor, 2024).

**Fig. 4** - Valores de energia livre obtidos de simulações computacionais e ajuste de parâmetros realizado em função da coordenada de reação.

Energia livre da proteína Barnase (T=1315).



**Fonte:** (Autor, 2024).

Estes resultados são parciais indicam que a modelagem é adequada para revelar a cinética do enovelamento dessas proteínas. Os próximos passos envolvem a obtenção do espectro de funções e energias da equação de Schrödinger associada à EFP relacionada à função  $V(x)$  obtida para cada proteína e a análise da cinética do enovelamento.

#### 4. Considerações finais

A partir de dados de simulação de dinâmica molecular das proteínas Top7 e Barnase para diferentes temperaturas e com a ajuda de programa de análise analítica e numérica foram obtidos perfis de energia livre dados por funções polinomiais. As Fig. 1 a 4, revelam alguns destes perfis obtidos com as respectivas funções  $V(x)$  para as proteínas Barnase e Top7, que são as energias livres dos sistemas. Resultados analíticos parciais indicam a presença de um estado intermediário de pequena profundidade e que a modelagem é adequada para revelar a cinética do enovelamento dessas proteínas; o trabalho continua em andamento. Colaboração com o Prof. Dr. Elso Drigo Filho, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, IBILCE-UNESP, Câmpus de São José do Rio Preto.

#### Agradecimentos

Agradecemos os dados de simulação disponibilizados pelos parceiros Prof. Dr. Ronaldo Junio de Oliveira, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFTM, MG, Prof. Dr. Ícaro Putinhon Caruso e Prof. Dr. Raphael Vinicius Rodrigues Dias, ambos do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, IBILCE-UNESP, Câmpus de São José do Rio Preto.

#### Referências

[1] DRIGO FILHO, E.; RICOTTA, R.M. Morse potential energy spectra through the variational method and supersymmetry. **Physics Letters A** (Print), North Holland, Vol. 269, p. 269-276, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0375-9601\(00\)00267-X](https://doi.org/10.1016/S0375-9601(00)00267-X)

*Anais da VIII Mostra de Docentes em RJI*

- [2] WOLYNES, P. G.; ONUCHIC, J. N.; THIRUMALAI, D., Navigating the Folding Routes, **Science**, Vol. 267 P. 1619, 1995. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.7886447>
- [3] BEST, R. B., HUMMER, G. Diffusion models of protein folding, **Phys. Chem. Chem. Phys.** v.13, p. 16902-16911. 2011. <https://doi.org/10.1039/c1cp21541h>
- [4] KRIVOV, S. V., The Free Energy Landscape Analysis of Protein, (FIP35) Folding Dynamics, **J. Phys. Chem.**, v. B 115, p. 12315–12324. 2011. [dx.doi.org/10.1021/jp208585r](https://doi.org/10.1021/jp208585r).
- [5] RISKEN, H. The Fokker-Planck Equation. Berlin: Springer-Verlag, 1996
- [6] TOMÉ, T; OLIVEIRA, M. J. Oliveira Dinâmica Estocástica e Irreversibilidade. São Paulo: Edusp, 2001.
- [7] CONTESSOTO, V. G. et al. Introdução ao problema de enovelamento de proteínas: uma abordagem utilizando modelos computacionais simplificados. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, Vol. 40, nº 4, e4307 (2018). <https://doi.org/10.1590/1806-9126-rbef-2018-0068>
- [8] CHAHINE, J. et al. Configuration-dependent diffusion can shift the kinetic transition state and barrier height of protein folding, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Vol. 104, n.37, p. 14646–14651, 2007. Disponível em: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0606506104](https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0606506104)
- [9] OLIVEIRA, R. J. et al. Coordinate and time dependent diffusion dynamics in protein folding. **Methods**, Vol. 52, p. 91-98, 2010. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1046202310001349>
- [10] MOURO, P. R. et al, Exploring Folding Aspects of Monomeric Superoxide Dismutase. **Journal of Physics and Chemistry B**, Vol. 124, no. 4, 650–661, 2020 <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpcc.9b09640>
- [11] BORGES, G. R. P. et al. Variational supersymmetric approach to evaluate Fokker-Planck probability. **Physica A Statistical Mechanics and its applications**, Vol. 389, p. 3892-3899, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physa.2010.05.027>
- [12] POLOTTO, F. et al. Supersymmetric quantum mechanics method for the Fokker-Planck equation with applications to protein folding dynamics. **Physica A Statistical Mechanics and its applications**, Vol. 493, p. 286-300, 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437117310312?via%3Dihub>
- [13] DRIGO FILHO, E.; CHAHINE, J.; ARAUJO, M. T.; RICOTTA, R. M.. Probability distribution to obtain the characteristic passage time for different tri-stable potentials, **Physica A Statistical Mechanics and its applications**, Vol. 1, p.128121, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037843712200694X?via%3Dihub>
- [14] ARAUJO, M. T.; CHAHINE, J.; DRIGO FILHO, E.; RICOTTA, R. M., **SciPost Physics Proceedings**, Vol. 14, p. 015, 2023. <https://scipost.org/SciPostPhysProc.14.015>

*Anais da VIII Mostra de Docentes em RJ*

- [15] DRIGO FILHO, E.; RICOTTA, R.M. Morse potential energy spectra through the variational method and supersymmetry. **Physics Letters A**, Vol. 269, p. 269-276, 2000.  
[https://doi.org/10.1016/S0375-9601\(00\)00267-X](https://doi.org/10.1016/S0375-9601(00)00267-X)
- [16] DRIGO FILHO, E.; RICOTTA, R.M., Supersymmetric variational energies of 3d confined potentials. **Physics Letters A**, Vol. 320, p. 95 - 102, 2003.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0375960103016906?via%3Dihub>
- [17] SILVA DOS SANTOS, C. et al. Quantum confinement in hydrogen bond. **International Journal of Quantum Chemistry**, Vol. 115, p. 765-770, 2015.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qua.24894>
- [18] DRIGO FILHO, E.; RICOTTA, R.M.; RIBEIRO, N F . Analytic results of the DNA thermal denaturation in the Peyrard-Bishop-Dauxois model. **Journal of Physics Conference Series**, Vol. 1194, p. 012030, 2019  
<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1194/1/012030>
- [19] DRIGO FILHO, E. ; JUBILATO, K. H. P. ; RICOTTA, R. M. . Photoinduced Quantum Tunneling Model Applied to an Organic Molecule. **Brazilian Journal of Physics**, Vol. 50, p. 575-581, 2020 <https://link.springer.com/article/10.1007/s13538-020-00782-7>