

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### DATOS INFORMATIVOS

Proyecto Interno  Proyecto Semilla Proyecto Junior Proyecto Multi e Interdisciplinario

**Título del proyecto:**

Caracterización cuantitativa de conformaciones biomoleculares

Investigación básica  Investigación aplicada Investigación pedagógica Innovación

**DEPARTAMENTO(S):**

I. Física

**LÍNEA(S) DE INVESTIGACIÓN (verificable en el SAEW):**

I. Sistemas Biológicos

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Proyecto Interno  Proyecto Semilla  Proyecto Junior  Proyecto Multi e Inter Disciplinario

Investigación Básica  Investigación Aplicada  Investigación Pedagógica  Innovación

**DEPARTAMENTO(S):**

1. Física

**LINEA(S) DE INVESTIGACIÓN:**

1. Sistemas Biológicos

**1 Proyecto de Investigación**

**Título:**

Caracterización cuantitativa de conformaciones biomoleculares

**Resumen del proyecto (máximo 200 palabras)**

El proyecto desarrollará una metodología para el estudio de las trayectorias de dinámica molecular de biomoléculas entre dos estructuras conocidas. Esto permitirá mejorar nuestro entendimiento sobre los fundamentos que determinan las conformaciones biomoleculares y su dinámica. Se utilizará como caso de estudio las siguientes proteínas: Apomioglobina y Hemaglutina. Las conformaciones se explorarán con la ayuda de simulaciones de dinámica molecular orientada y se caracterizarán mediante análisis de grupos sobre las estructura encontradas en las simulaciones. El estudio contribuirá a profundizar nuestro entendimiento sobre la naturaleza de las conformaciones biomoleculares, lo que ahora mismo es un problema fundamental de la biofísica. El proyecto se desarrollará con ayuda de software libre instalado en los computadores del Laboratorio de Modelos Computacionales Avanzados del Departamento de Física.

Palabras clave (4-6): Conformaciones biomoleculares, dinámica molecular, Apomioglobina, Hemaglutina

9/2/05



2	<p><b>Objetivos, relevancia, productos y resultados esperados de esta propuesta de investigación</b></p> <p><b>2.1 Objetivos</b></p> <p><b>2.1.1 Objetivo General</b></p> <p>Entender la naturaleza y dinámica de las conformaciones biomoleculares.</p> <p><b>2.1.2 Objetivos Específicos</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Desarrollar un procedimiento de “clustering” que permita agrupar topologías similares asociadas a las estructuras tridimensionales adoptadas por las biomoléculas durante las simulaciones.</li><li>Definir cuantitativamente una conformación biomolecular.</li><li>Describir la dinámica de las conformaciones asociadas a la transición entre el estado fusogénico y no fusogénico de la Hemaglutinina.</li><li>Describir la dinámica de las conformaciones asociadas al plegamiento de la hélice A de la Apomioglobina.</li></ol> <p><b>2.2 Detalle de los resultados esperados (con relación a los objetivos)</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Procedimiento de “clustering” para agrupar topologías similares encontradas en las trayectorias de dinámica molecular.</li><li>Definición de conformación biomolecular en base a una métrica que caracterice topologías similares.</li><li>Descripción de la dinámica de la transición entre el estado fusogénico y no fusogénico de la Hemaglutinina.</li><li>Descripción de la dinámica del plegamiento de la hélice A de la Apomioglobina.</li></ol>
3	<p><b>Relevancia de la propuesta de investigación y su relación con la(s) líneas de investigación</b></p> <p>Actualmente no existe una definición clara y precisa, es decir, cuantitativa y operativa, de lo que son las conformaciones biomoleculares. En el caso de las proteínas, se conoce que su estructura cambia espontáneamente desde una estructura sin funcionalidad biológica a una biológicamente activa (o nativa). Se conoce también que ese cambio estructural no se produce de forma lineal, sino a modo de “saltos”: las proteínas suelen pasar un tiempo significativo fluctuando entre estructuras muy parecidas, para después, muy rápidamente, pasar a fluctuar alrededor de otra estructura, y así hasta llegar a alcanzar el estado final. Este conjunto de estructuras semejantes alrededor de las cuales fluctúa la estructura de la molécula durante un tiempo significativo se suele llamar conformación. Esta definición es sin embargo cualitativa. No existen estudios cuantitativos que permitan caracterizar cuánto tiempo pasa la molécula en cada conformación, cuántas estructuras conforman típicamente una conformación, cuál es la energía típica para las estructuras de una conformación, etc. En la literatura se utiliza muchísimo este concepto cualitativo de conformación.</p> <p>Llegar a sugerir a la comunidad científica una posible definición cuantitativa de este importante concepto, basada en un estudio riguroso de la estadística de las estructuras que conforman la idea cualitativa de conformación, sería un paso muy importante para formalizar adecuadamente muchas de las ideas que se utilizan de forma algo vaga en biología, conduciéndonos a un desarrollo más riguroso de este campo de investigación. Consecuentemente, este estudio contribuirá al desarrollo de la línea de investigación de Sistemas Biológicos en el Departamento de Física pues está relacionado con el estudio de los procesos dinámicos en biomoléculas. La línea de investigación de Fundamentos de Física también se fortalecerá pues el proyecto explorará la naturaleza fundamental de las estructuras espaciales asociadas a las biomoléculas.</p>



4	<b>Productos esperados</b>
	<p>a. Publicaciones científicas (obligatorio); <span style="float: right;">✓</span></p> <p>b. Disertación a la Comunidad Politécnica; <span style="float: right;">✓</span></p> <p>c. Proyecto de Titulación;</p> <p>d. Tesis de Grado (maestría o doctorado);</p> <p>e. Aplicación tecnológica construida o implementada;</p> <p>f. Patente presentada;</p> <p>g. Perfil de proyecto de mayor impacto científico, técnico, pedagógico o de innovación.</p>

5	<b>Descripción y metodología y diseño del proyecto</b>
	<p><b>5.1 Descripción, metodología y diseño del proyecto</b></p> <p>En el proyecto se estudiará la dinámica de las estructuras espaciales de dos proteínas, con el fin de identificar las conformaciones involucradas en transiciones asociadas a estados de funcionalidad biológica de las mismas. El estudio tiene dos partes principales, la primera es la generación de estructuras accesibles a las biomoléculas durante las transiciones y la segunda el análisis estadístico de estas estructuras.</p> <p>Las biomoléculas escogidas para este estudio son la hemaglutinina y la apomioglobina debido a que existe amplia información sobre su estructura y la función biológica asociada. Para el estudio de la hemaglutinina se estudiará la transición entre sus estados fusogénico y no-fusogénico [1, 2]. En el caso de la Apomioglobina se estudiará el plegado de la hélice A [7,12]. La estructuras de las biomoléculas, entre los estados asociados a la transición, se generarán mediante simulaciones de dinámica molecular orientada [11]. Las simulaciones se realizarán utilizando la plataforma de acceso libre NAMD [9].</p> <p>Para realizar el análisis de las trayectorias de dinámica molecular es necesario, en primer lugar, caracterizar las estructuras mediante un número pequeño de parámetros globales. Como referencia se utilizará análisis de componentes principales, método que se utiliza comúnmente para este tipo de estudios [3,6,8]. Una vez que las estructuras se han caracterizado se procederá a realizar un análisis de grupos; para esto se escogerá el algoritmo de "clustering" [4,10] más adecuado que permita obtener los grupos de estructuras que serán asociados a las conformaciones accesibles a las biomoléculas.. Dependiendo de las características de las estructuras observadas, un método de "clustering" será más adecuado que otro. Esta parte del proyecto es fundamental puesto que una elección inadecuada del algoritmo de "clustering" podría llevarnos a una caracterización deficiente del concepto de conformación. Para el análisis, se procederá de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Desarrollar un programa computacional que nos permita analizar las coordenadas de todos los átomos de una molécula en las trayectorias de dinámica molecular.</li><li>b. Definir una métrica para caracterizar de manera eficiente la topología molecular mediante matrices.</li><li>c. Estudiar las trayectorias de dinámica molecular mediante el estudio temporal de estas matrices.</li><li>d. Desarrollar un procedimiento de "clustering" que permita agrupar topologías similares y estudiar física y estadísticamente estos grupos. Estos grupos son los que permitirán caracterizar de forma precisa las conformaciones moleculares.</li></ul> <p>Los programas computacionales deben posibilitar el procesamiento eficiente de grandes cantidades de datos, pues se trabajará con decenas de estructuras moleculares cada una con cientos de átomos.</p>

msy



Las conformaciones identificadas con ayuda del análisis de grupos permitirán describir los estados intermedios accesibles a las biomoléculas durante la transiciones estudiadas. Para cada biomolécula se realizarán al menos 20 simulaciones, de tal forma que se puedan encontrar las distribuciones de tiempos de transición entre estados intermedios. Estas distribuciones caracterizan las transiciones estudiadas y pueden utilizarse para plantear modelos simplificados de su cinética [5].

## 5.2 Referencias

- [1] Calderón, J.R. (2015). *Descripción estadística del proceso de plegamiento del lazo 36 de la cadena AH2 de la Hemaglutinina*. Trabajo de Titulación para la obtención del título de Físico. Escuela Politecnica Nacional. Quito. Ecuador.
- [2] Carr, C. & Kim, P. (1993) *A spring-loaded mechanism for the conformational change of Influenza Hemagglutinin*. Cell. Vol, 73. pp: 823-832.
- [3] Duan, M., Li, M., Han, L. & Huo, S. (2014). *Euclidean sections of protein conformation space and their implications in dimensional reduction*. Proteins: Structure, Function and Bioinformatics. Vol, 82. pp: 2585-2596.
- [4] Everitt, B.S. et.al. (2011). *Cluster Analysis*. Quinta Edición. Wiley
- [5] Klippstein, S. J., Pande, V. S. & Truhlar, D.J. (2014). *Chemical kinetics and mechanisms of complex systems: A perspective en recent Theoretical Advances*. J. Am. Chem. Soc. Vol, 136. pp: 528-546.
- [6] Morales, A. & Bayas, M. (2013). *Efecto de mutaciones puntuales en las transiciones conformacionales de un nanomotor biológico*. Revista Politécnica. Vol, 32. No, 3. Pp: 63-70.
- [7] Nelson, D.L. & Cox, M.M. (2012). *Lehninger Principles of Biochemistry*. Sexta Edición. W.H. Freeman.
- [8] Numata, J., Wan, E. & Knapp, E. (2007). *Conformational entropy of biomolecules: Beyond the quasi-harmonic approximation*. Genome Informatics. Vol, 18. Pp: 192-205.
- [9] Phillips, et.al. (2005). *Scalable Molecular Dynamics with NAMD*. Journal of Computational Chemistry. Vol, 26. pp: 1781-1802.
- [10] Romersburg, H, C. (2004). *Cluster Analysis for Researchers*. Lulu Press.
- [11] Schlitter, J., Engels, M. & Krüger, P. (1994). *Targeted molecular dynamics: A new approach for searching pathways of conformational transitions*. Journal of Molecular Graphics. Vol, 12. pp: 84-89.
- [12] Vojtechovsky, J., Chu, K., Berendzen, J., Sweet, R.M. & Schlichting, I. (1999). *Crystal Structures of Myoglobin-Ligand Complex at near-atomic resolution*. Biophysical Journal. Vol, 77. pp: 2153-2174.



6 **Tiempo de dedicación de docentes, infraestructura, equipos y fondos adicionales.**

**6.1 Tiempo máximo de dedicación semestral del Director del proyecto, de los docentes participantes y otros colaboradores.**

Nombre	Rol (director o colaborador)	Horas de dedicación	Departamento
Marco Vinicio Bayas Rea	Director	5	Física
Ramón Xulvi Brunet	Colaborador	8	Física

**6.2 Infraestructura y equipos**

El proyecto se desarrollará en el Laboratorio de Modelos Computacionales Avanzados del Departamento de Física, ubicado en el quinto piso del edificio de la Facultad de Ciencias. Los recursos disponibles para el proyecto son:

- 8 computadores DELL cada una con un procesador Intel Core i7-3770, 3.4GHz y 8 GB de memoria
- Software de acceso libre en plataforma Linux (Ubuntu): NAMD, VMD

**6.3 Breve justificación del equipo requerido**

No se requieren equipos adicionales.

**6.4 Fondos Adicionales**

No existen fondos adicionales

7 **Declaración del Director del Proyecto**

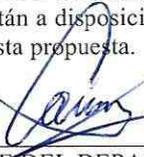
Declaro que la presente propuesta es de mi autoría y de los colaboradores mencionados y que no ha sido presentada en ninguna convocatoria de otra institución pública o privada solicitando el financiamiento total del proyecto.

  
DIRECTOR DEL PROYECTO  
Nombre: Marco Vinicio Bayas Rea  
CC: 0201036662

Quito, 18 de julio de 2016

**DECLARACIÓN DEL JEFE DE DEPARTAMENTO**

Esta propuesta ha sido aprobada por el Consejo del Departamento de .....Física....., en sesión del día 18-07-2016... mediante resolución No. 2..... Las instalaciones, incluyendo personal, edificios, equipo y recursos financieros están a disposición del proponente y sus colaboradores de acuerdo con las especificaciones que se encuentran en esta propuesta.

  
JEFE DEL DEPARTAMENTO  
Nombre: César Costa Vera  
CC: 1102550802



Quito, 18 de julio de 2016  
(lugar y fecha)



Título del Proyecto:

Caracterización cuantitativa de conformaciones biomoleculares

Nº	Actividad	AÑO 1																				
		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12									
1	Preparación de los sistemas moleculares	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
2	Simulaciones de dinámica molecular orientada																					
3	Elección de la técnica adecuada de clustering																					
4	Desarrollo del programa para llevar a cabo el análisis de grupos.																					
5	Análisis de grupos en las trayectorias de prueba																					
6	Desarrollo de una definición cuantitativa de conformación																					
7	Análisis de grupos e identificación de las conformaciones en las trayectorias simuladas																					
8	Caracterización de la dinámica de las conformaciones																					
9	Preparación del manuscrito																					
10	Redacción del informe final																					

*Marco Bayas*

Marco Bayas