



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

Centro de Química - Instituto de Ciencias

Posgrado en Ciencias Químicas

Protocolo de tesis de Maestría

Lic. en Química

Édgar García Juárez

Director de tesis

Co-directora de tesis

Dr. Juan M Solano Altamirano Dra. Viridiana Vargas Castro

FCQ - BUAP

FCQ - BUAP

23 de abril de 2024

1. Introducción

La determinación de estructuras que tienen la propiedad de que su aspecto y distribución sea estadística y que no cambie a cualquiera que sea la escala a la que se analice, se presente en un gran número de sistemas complejos, como lo son las proteínas, la dimensión fractal es el índice numérico que sintetiza toda la información que contiene un sistema dinámico a analizar y puede ser utilizada para describir los rasgos de estructuras complejas proteicas porque no se rigen por topologías enteras y formas regulares.

2. Antecedentes

Existen objetos que tienen la propiedad de que su geometría tenga una apariencia fragmentada o con una morfología aparentemente irregular y que no cambie a cualquiera que sea la escala a la que se analice, a estos objetos se les conoce como fractales. Los fractales están presentes en un gran número de sistemas complejos que van desde agregados microscópicos hasta cúmulos de galaxias, por lo tanto, existen objetos que se pueden describir en términos de geometría fractal.

La autosimilitud o invariancia de escala es la propiedad más importante en la geometría fractal porque puede modelar la complejidad de cualquier objeto. La dimensión fractal (D) es el índice numérico que cuantifica esta complejidad midiendo la tasa de adición de detalles estructurales con una mayor ampliación. Existen varias dimensiones fractales relacionadas (D). En la literatura científica puede encontrarse una gran variedad de métodos para determinar la dimensión fractal (D), algunos de ellos son la dimensión fractal Hausdorff-Besicovitch y la dimensión fractal Minkowski.

Método de masa

Es una medida similar al método de conteo de cajas la diferencia principal es el uso de círculos en lugar de celdas. La relación matemática de esto es:

$$nu(d) = A * d^D$$

Donde $nu(d)$ es el número de píxeles en una caja de tamaño d , d es el diámetro longitud de la caja, A es una variable y D es la dimensión fractal.

Radio de giro

El radio de giro es la distancia cuadrada media de la raíz de las partes del objeto desde su

centro de masa o desde un eje dado. En realidad, es la distancia perpendicular desde la masa del punto hasta el eje de rotación. Uno puede representar una trayectoria de un punto en movimiento como un cuerpo. Entonces, el radio de giro se puede utilizar para caracterizar la distancia típica recorrida por este punto. El radio de giro de un cuerpo alrededor del eje de rotación se define como la distancia radial a un punto que tendría un momento de inercia igual que la distribución real de la masa del cuerpo, si la masa total del cuerpo se concentrara allí.

La determinación de la dimensión fractal de estructuras en crecimiento, normalmente resulta de la aplicación directa de las definiciones para D sin embargo, esto es ineficaz. Por lo que es necesario medir o calcular cantidades que se puede demostrar que están relacionadas con la dimensión fractal de los objetos. Existen tres tipos de enfoques principales para la determinación de estas cantidades: la experimental, el teórico y el informático. La determinación experimental representa una forma estándar de examinar los fenómenos en todos los campos de la física y también han jugado un papel importante en el desarrollo de la investigación sobre el crecimiento de los fractales. La situación es menos típica en el caso de los otros dos enfoques. Dado que la física del crecimiento fractal carece de una base teórica unificada, la mayoría de las investigaciones impulsadas por motivaciones teóricas se basan en simulación por computadora. El único principio teórico que parece ser aplicable a una gama relativamente amplia de procesos de crecimiento es la renormalización.

2.1. Medición de la dimensión fractal en experimentos

Existen varias técnicas experimentales para medir la dimensión fractal de estructuras invariantes. Los métodos más utilizados se pueden dividir en cuatro categorías:

1. Procesamiento de imágenes digitales de imágenes bidimensionales.
2. Experimentos de dispersión.
3. Cubrir las estructuras con monocapas.
4. Medición directa de propiedades físicas dependientes de la dimensión.

(1) Digitalizar la imagen de un objeto fractal es una forma estándar de obtener datos cuantitativos sobre formas geométricas. La información es captada por un escáner o una cámara de video

ordinaria y se transmite a la memoria de una computadora (típicamente una PC). Los datos se almacenan en forma de una matriz bidimensional de píxeles cuyos elementos no nulos (o que son cero) corresponden a las regiones ocupadas (no ocupadas) por la imagen. Una vez en la computadora, los datos pueden ser evaluados utilizando los métodos descritos.

(2) Los experimentos de dispersión son un método poderoso para medir la dimensión fractal de estructuras microscópicas (Teixeira 1986). Dependiendo de las escalas de longitud características asociadas con el objeto a ser estudiado, se pueden usar luz, rayos X o dispersión de neutrones para revelar propiedades fractales. Hay varias posibilidades para llevar a cabo un experimento de dispersión. Se puede investigar i) el factor de estructura de un solo objeto fractal, ii) la dispersión por múltiples agrupaciones que crecen con el tiempo, iii) el haz dispersado de una superficie fractal, entre otros.

(3) La medida de las dimensiones fractales cubriendo la estructura con partículas de sondeo de varios radios (por ejemplo, Pfeifer y Avnir 1983) es una idea obvia que está directamente relacionada con las definiciones de fractales. Para llevar a cabo una investigación de este tipo, se deben encontrar materiales que se adsorban bien en la superficie de los objetos. Además, la diferencia entre los radios más pequeño y más grande de las moléculas debe ser lo suficientemente grande para que el método pueda cubrir al menos dos o tres órdenes de magnitud.

(4) Las mediciones de propiedades físicas de objetos fractales también pueden usarse para la determinación experimental de D . Se han sugerido varios métodos, la mayoría de ellos basados en propiedades eléctricas, incluyendo mediciones de corriente, disipación de potencia electromagnética y dependencia de frecuencia de la impedancia compleja de interfaces fractales. Estos métodos generalmente proporcionan una estimación indirecta del cálculo de D y se han utilizado menos extensamente que los enfoques mencionados anteriormente.

2.2. Evaluación de datos numéricos

Cuando se investigan propiedades multifractales, la función del sitio toma valores arbitrarios. En general, dichos conjuntos discretos de números se obtienen por dos métodos principales: i) digitalizando imágenes tomadas de objetos producidos en experimentos, ii) por procedimientos numéricos utilizados para simular diversos fenómenos de crecimiento. En el caso de crecimiento

aleatorio, los datos generados numéricamente suelen producirse mediante variaciones del método de Monte Carlo. Además, también se pueden usar técnicas de enumeración exacta e integración numérica de las ecuaciones correspondientes. Hay muchas formas de determinar la dimensión fractal D a partir de datos numéricos. A continuación, discutiremos cómo medir D para un solo objeto. Para hacer las estimaciones más precisas, generalmente se calcula la dimensión fractal para muchos grupos y se promedia sobre los resultados. Quizás el método más simple es usar la definición de D como se indica en (2.2) y (2.3). En nuestro caso, la unidad de longitud corresponde a la constante de la red, y el número de esferas de volumen unitario es válido solo si hay una equivalencia entre el escalamiento observado al cubrir la estructura con una red de cajas (conteo de cajas) y el uso de cajas de tamaño creciente centradas en el mismo punto (método de caja de arena). Esta equivalencia solo existe para fractales uniformes sin un espectro multifractal de su distribución de "masa" (ver Sección 3.4.) Por lo tanto, la dimensión fractal se puede obtener ajustando una línea recta a la parte asintótica de los datos de $N(R)$, por ejemplo, usando el método de mínimos cuadrados.

Una variación del método anterior se usa generalmente si se registra el número total de partículas dentro de un grupo durante el crecimiento. Esta situación es común, por ejemplo, en simulaciones de Monte Carlo, donde la estructura normalmente crece mediante la adición sucesiva de partículas al objeto. En este enfoque, primero se calcula una cantidad llamada radio de giro.

2.3. Multifractal

Las medidas multifractales o fractales están relacionadas con el estudio de una distribución de cantidades físicas o de otro tipo en un soporte geométrico. El soporte puede ser un plano ordinario, la superficie de un volumen, o podría ser en sí mismo un fractal. En general, un multifractal posee un número infinito de singularidades de infinitos tipos. La "multifractalidad" expresa el hecho de que los puntos correspondientes a un tipo determinado de singularidad suelen formar un subconjunto fractal cuya dimensión depende del tipo de singularidad. La idea de que un multifractal puede ser representado en términos de subconjuntos fractales entrelazados que tienen diferentes exponentes de escala abre un nuevo reino para la aplicación de la geometría fractal a los sistemas físicos. El estudio de los multifractales es un campo en rápido desarrollo.

2.4. Usos de la geometría fractal y D

Ahora que hemos definido D y explicado los métodos para obtenerlo, surge naturalmente la pregunta de si el conocimiento de la magnitud de la dimensión tiene alguna utilidad. Las respuestas provienen de varios experimentos en los que se ha empleado para cuantificar algunos aspectos de la morfología protéica. Dado que la estructura de las proteínas tiene una forma tan compleja que solo se puede analizar adecuadamente mediante el enfoque de la geometría fractal.

Una proteína consiste en una cadena de polipéptidos compuesta por residuos de aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos. La cadena polipeptídica o columna vertebral forma un polímero lineal compuesto por unidades repetitivas que son idénticas, excepto por los terminales de la cadena. Es así que las proteínas tienen aspectos fractales. Hay pocos enlaces cruzados covalentes (disulfuro), pero la cadena nunca está ramificada. Los tipos de proteínas son decididos por los aminoácidos de la cadena polipeptídica. Hay 20 aminoácidos comunes que difieren en sus cadenas laterales, formando una serie de tipos de proteínas, desde la glicina más simple hasta el triptófano más complejo. El análisis fractal de la conformación de la cadena de proteínas puede ser importante para el estudio de las características de las proteínas.

La estructura primaria de una proteína se conoce como la secuencia de ácidos amínicos y determina la conformación nativa. Los elementos de la estructura secundaria son las láminas α -hélices y β -plisadas, mientras que la estructura terciaria se relaciona con las disposiciones espaciales generales de los residuos de aminoácidos en las proteínas. En general, las proteínas son sistemas apretados, ¿y hay un número relativamente pequeño de vacíos? Por lo tanto, la dimensión fractal se puede utilizar para caracterizar las estructuras terciarias de proteínas y enzimas.

Para las proteínas, otras propiedades como la densidad de las frecuencias vibratorias, el comportamiento caótico, la geometría de la superficie y la cinética, etc., parecen obedecer a las leyes de escala en algunos casos limitantes. También se pueden describir mediante diferentes modelos fractales y diferentes tipos de dimensiones fractales. Por lo tanto, es necesario introducir algunos temas especiales de la teoría fractal, como el fractal de grasa, el multifractal, la dimensión fractal, etc.

Muchos trabajos pioneros han demostrado una y otra vez que la proteína que tiene autosimilitud estadística puede ser manejada por el enfoque fractal. Aunque se pueden construir fractales iterados

que son perfectamente autosimilares, la autosimilitud de una cadena de proteínas es cierta en lo común solo en un sentido estadístico, es decir, la parte no siempre se verá exactamente como el todo. Otra diferencia entre las macromoléculas biológicas y los objetos ideales es que una fractal no es autosimilar en todas las escalas de longitud. Hay límites de tamaño superior e inferior más allá de los cuales una macromolécula ya no es fractal. La investigación fractal sobre enzimas y proteínas es actualmente un campo activo. En el análisis fractal de proteínas, a menudo se busca una ley de poder de la forma $p \sim v^a$, donde p es una propiedad; v , la variable, y a , el exponente, pueden estar relacionados con el fractal.

2.5. Root Mean Square y Tubulinopatías

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Investigar como cambian los patrones de agregaciones de las proteínas y determinar si esos patrones se modifican en las proteínas.

3.2. Objetivos particulares

- Analizar la dimesion fractal de masa y el radio de giro de un conjunto de proteínas partiendo de la definicion de multifractalidad usando datos experimentales.
- Entender si existe una diferencia entre proteínas mutadas de las sanas.
- Entender si alguna region de una proteína con una mayor o menor dimensión fractal está asociada con sitios de interacción con otras proteínas o con mutaciones relacionadas, con el obejtivo de identificar regiones específicas de una proteína que exhiba una complejidad estructural alterada en pacientes con alguna enfermedad,
- Desarrollar modelos predictivos que evaluen cómo las mutaciones afectan la estructura tri-dimensional y la función de alguna proteína para saber si existen implicaciones importantes para la predicción del riesgo de desarrollar alguna enfermedad.

4. Metodología

1. Obtención de la estructura tridimensional de la proteína: Obtener la estructura tridimensional de la proteínas que fue determinada mediante técnicas experimentales como la cristalografía de rayos X o la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, o mediante técnicas computacionales de modelado molecular como la predicción de estructuras por homología.
2. Generación de un modelo tridimensional del fractal de la proteína: Una vez que obtenida la estructura tridimensional de la proteína, se usarán métodos computacionales para generar un modelo tridimensional del fractal de la proteína.
3. Cálculo de la dimensión fractal de masa: El cálculo de la dimensión fractal de masa implica medir cómo varía el volumen del objeto (en este caso, la proteína) con respecto a la escala a la que se está observando. Esto se puede hacer utilizando algoritmos específicos para el cálculo de la dimensión fractal de masa como el algoritmo box-counting.
4. Análisis de la complejidad geométrica de la proteína: Una vez calculada la dimensión fractal de masa para la proteína: se analizará cómo varía esta dimensión en diferentes regiones de la proteína y en diferentes escalas. Esto nos permitirá caracterizar la complejidad geométrica de la proteína a diferentes niveles de detalle.
5. Correlación con la función y la patología: Finalmente, se correlacionará los resultados del análisis de la dimensión fractal de masa con la función biológica de la proteína y su implicación en las tubulinopatías. Es decir, se buscará si las regiones de la proteína con una mayor dimensión fractal de masa están asociadas con sitios de interacción con otras proteínas o con sitios de mutaciones relacionadas con las tubulinopatías.

5. Cronograma

[illegible]