



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS

LA DIMENSIÓN FRACTAL COMO MEDIDA CARACTERIZADORA DE LA ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:
QUÍM. ÉDGAR GARCÍA JUÁREZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JUAN MANUEL SOLANO ALTAMIRANO

CODIRECTORA DE TESIS:
DRA. VIRIDIANA VARGAS CASTRO

CIUDAD UNIVERSITARIA, 31 DE ENERO DE 2025

IN MEMORIAM

E.J.T.

De los dioses: el tener buenos abuelos, buenos progenitores, buena hermana, buenos maestros, buenos amigos íntimos, casi todos buenos [...]

Meditaciones

Marco Aurelio

Índice general

1. Introducción	1
2. Objetivos	3
2.1. Objetivo general	3
2.1.1. Objetivos particulares	3
3. Marco teórico	4
3.1. Fractales	4
3.2. Dimensión fractal	5
3.3. Multifractalidad	5
3.4. Sistemas magnetoreológicos	6
3.5. Multifractalidad en sistemas magnetoreológicos	6
3.6. Niveles de organización en la estructura de las proteínas	7
3.7. Medidas para comparar estructuras proteicas	8
4. Resultados y discusión	9
4.1. Algoritmo (diseño del programa)	9
4.2. Código	9

ÍNDICE GENERAL

5. Conclusión	10
A. Funcionamiento del programa	11

Índice de figuras

Índice de tablas

Índice de abrevituras

Introducción

Los cristalógrafos han observado durante mucho tiempo que las proteínas son polímeros muy compactos. Si bien, la estructura nativa que se captura en un cristal es, aunque representativa, solo una de las muchas formas que una proteína puede adoptar durante el curso de su función en la célula viva. Por lo tanto, la noción de que las proteínas son simplemente objetos tridimensionales extremadamente compactos puede ser demasiado simple. Desde hace tiempo, se ha señalado la posibilidad de que las proteínas puedan estar mejor caracterizadas por una geometría fractal en lugar de considerarlas simplemente como objetos tridimensionales compactos [?, ?]. Adicionalmente, el problema de cuantificar las diferencias entre dos estructuras de una misma proteína no es trivial y continúa evolucionando [?]. Una de las medidas cuantitativas más comunes para determinar la similitud entre dos conjuntos de coordenadas atómicas es la Desviación Cuadrática Media (RMSD, por sus siglas en inglés). El uso del RMSD es crucial en campos como la bioquímica y la química computacional porque permite comparar modelos generados por simulaciones o experimentos para verificar su similitud con estructuras conocidas, como proteínas o complejos moleculares. Sin embargo, el RMSD puede ser engañoso cuando se trata de diferencias locales significativas. Por ejemplo, al analizar dos estructuras que difieren solo en un segmento pequeño, deben tener un RMSD global similar, a pesar de que existan partes altamente móviles (lo que dificulta el análisis). Por esta razón, encontrar métodos alternativos o enfoques complementarios para comparar estructuras es fundamental. Estas alternativas o nuevos métodos podrían enfocarse en

las regiones clave de las estructuras, permitiendo a los investigadores ignorar las variaciones menores y centrarse en las partes críticas de las estructuras [?]. 'Dicho lo anterior, la dimensión fractal surge como una medida que podría sintetizar toda la información que contienen los sistemas proteicos.

Porque desde hace varios años, la dimensión fractal de masa se ha utilizado para identificar la distribución de distintos patrones de agregación, *v. gr.*, sistemas magnetoreológicos [?]. Donde se ha observado, que las distintas etapas del proceso de agregación de estos sistemas, presentaron una variación en la dimensión fractal.

Regresando a las proteínas, autores como Matthew *et al.* [?], y Vicsek han calculado la dimensión fractal de varias proteínas de forma global, sin el análisis de varias etapas de agregación. Es decir, sin analizar cómo cambian los patrones de agregación cuando se cambia la escala de análisis o estudio.

El análisis multifractal encontrado por Carrillo *et al.* [?], aplicado a diferentes tipos de estructuras (no simplemente a geles envejecidos), podría servir para extraer información de los patrones de agregación de otros objetos en diferentes etapas. Se sabe que, en las proteínas existe más de una etapa de agregación o de conformación. Esto plantea la siguiente pregunta; ¿Se podrían detectar estos patrones de agregación en las proteínas midiendo la dimensión fractal de masa en este esquema de objetos multifractales? De ser cierto lo anterior, ¿sería esta medida lo suficientemente precisa para distinguir entre dos proteínas con secuencias genéticas similares pero estructuralmente diferentes? Para responder a estas interrogantes, es fundamental desarrollar una herramienta computacional que nos permita calcular la dimensión fractal de masa y llevar a cabo pruebas exhaustivas. Es importante resaltar que, de ser cierto lo anterior, se podría abrir la puerta a futuras aplicaciones en enfermedades. No obstante, aún no se sabe con certeza si es posible observar la multifractalidad en proteínas, por lo que este trabajo se enfocará en determinar si se observa.

Capítulo 2

Objetivos

2.1. Objetivo general

Determinar la posible existencia de multifractalidad en sistemas proteicos usando la dimensión fractal de masa que ha sido usada en sistemas magnetorreológicos.

2.1.1. Objetivos particulares

- Desarrollar una herramienta de cómputo que permita optimizar el cálculo de la dimensión fractal de masa en sistemas proteicos.
- Determinar la posible existencia de multifractalidad en sistemas proteicos.

Marco teórico

3.1. Fractales

Los fractales son objetos matemáticos investigados en los años setenta por el matemático polaco B. Mandelbrot. Su principal característica es la autosimilitud o autosemejanza. En palabras simples, la autosimilitud implica observar como las mismas propiedades o características de un objeto se replican a distintas escalas.

En fractales matemáticos o puros como el conjunto de Mandelbrot, la autosimilitud es exactamente igual sin importar el número de veces que se amplie, siempre se verá lo mismo. A la autosimilitud anterior se le conoce como autosimilitud exacta.

Existen diferentes tipos de autosimilitud, como la autosimilitud aproximada que normalmente aparece en objetos donde sus partes o conjuntos de esas partes son muy similares (aunque no idénticas) y en su mayoría, aparecen en la naturaleza, como en las arterias y venas de la retina de un ojo [?]. La autosimilitud aproximada solo se puede replicar una cierta cantidad de veces y después, se pierde esa autosimilitud.

Dicho todo lo anterior, podríamos definir a un fractal como un objeto geométrico en el que una misma estructura fragmentada o aparentemente irregular se repite a diferentes escalas y tamaños.

3.2. Dimensión fractal

En geometría fractal existe un concepto fundamental conocido como dimensión fractal, que es una generalización del concepto de dimensión en geometría Euclidiana. La dimensión fractal es una medida de cuánto aparenta llenar el espacio un objeto conforme aumentamos o disminuimos la escala de análisis.

B. Mandelbrot utilizó la dimensión fractal para calcular la longitud de la costa de Inglaterra. Demostró que al usar reglas de diferentes tamaños para medir detalladamente los contornos de la costa, se obtienen longitudes mayores, sugiriendo así, que la costa tiene una longitud infinitamente compleja, contrario a lo que se pensaría.

Existen múltiples formas de determinar la dimensión fractal, una muy conocida en ciencias de materiales es la dimensión fractal de masa, y es útil porque permite cuantificar la cantidad de masa que hay dentro de la estructura que se desea analizar. La dimensión fractal de masa consiste en elegir un punto o centro al azar dentro de la estructura, trazar un círculo alrededor de ese punto y contar el número de objetos que hay dentro de ese círculo. Nuevamente, se repite el mismo proceso pero con un nuevo círculo que se encuentra dentro del primer círculo y se procede a contar el número de objetos que hay dentro de él.

Al repetir el proceso anterior, con diferentes centros y círculos, se puede observar en una gráfica, como el número de objetos *versus* el radio de los distintos círculos sigue la característica ley de potencias. Donde la gráfica obtenida a partir de ajustes lineales, resulta tener una pendiente igual a D , donde D es la dimensión fractal de masa.

3.3. Multifractalidad

Otro concepto desarrollado por B. Mandelbrot en su libro *Fractal Geometry of Nature* fue la multifractalidad. La multifractalidad es una propiedad de ciertos sistemas o estructuras complejas que presentan un crecimiento fractal pero de manera heterogénea en distintas regiones o escalas. A diferencia de los fractales, que son descritos con una única dimensión fractal (un valor constante que representa la relación entre el detalle del patrón y la escala),

en un sistema multifractalidad existen multiples dimensiones fractales que reflejan la variabilidad de la distribución y concentración de sus elementos.

En términos simples, un sistema multifractal está compuesto de distintas subestructuras que tienen diferentes grados de “irregularidad”, lo que significa que puede ser descrito con la una dimensión fractal. Cada región del sistema podría necesitas una dimensión fractal específica para describir su complejidad.

3.4. Sistemas magnetoreológicos

Los sistemas magnetoreológicos son fluidos complejos que contienen partículas magnéticas (óxidos de metales) suspendidos en un líquido (como aceite de silicona). La característica principal de estos sistemas es que sus propiedades mecánicas cambian drásticamente cuando se aplica un campo magnético externo. En ausencia de este campo, el fluido se comporta como un líquido ordinario, pero al aplicar un campo magnético, las partículas magnéticas se alinean y forman estructuras organizadas (como cadenas o fibras) que transforman el fluido en una especie de gel envegecido o sólido semirrígido en cuestión de milisegundos.

3.5. Multifractalidad en sistemas magnetoreológicos

Para observar los diferentes patrones de agregación en presencia del campo magnético, Carrillo y colaboradores utilizaron bajas concentraciones de partículas, de menos de 0.1 en fracción de volumen. Observando diferentes etapas del proceso de agregación. Y por lo tanto, al determinar la dimensión fractal de masa observaron una variación de la dimensión fractal que son precisamente las 3 porciones en la gráfica que están asociadas a 3 etapas de agregación.

3.6. Niveles de organización en la estructura de las proteínas

Las proteínas están presentes en todos los sistemas vivos, desde estructuras como la hemoglobina, el tejido cerebral y una cantidad considerable de esas proteínas se han cristalizado para posteriormente, caracterizarse por métodos como RMN, R-X, ME. Y una vez hecho lo anterior, los datos son enviados y son revisados por expertos biocuradores, después de ser aprobados se ponen a disposición de forma gratuita bajo algún dominio como el *Protein Data Bank*.

Como es bien sabido, las proteínas son polímeros lineales compuestos por aminoácidos y aunque en la célula existen más de 60 aminoácidos distintos, solo 20 de ellos son incorporados en la mayoría de las proteínas. Cada aminoácido tiene una estructura básica que es un grupo carboxilo, un grupo amino, un átomo de hidrógeno y un grupo R todos ellos unidos a un átomo de carbono quiral. A esta unión de todos los grupos mencionados se le conoce como enlace peptídico.

Podemos describir a las proteínas en cuatro niveles jerárquicos:

- La estructura primaria donde se encuentra la secuencia de los aminoácidos del polipéptido. Cuando se describe la estructura primaria de una proteína se especifica el orden en el que aparecen los aminoácidos desde un extremo de la molécula hasta el otro extremo.
- La estructura secundaria son patrones repetitivos de una estructura local, en estos patrones se presentan la formación de puentes de hidrógeno y estas interacciones locales son las responsables de las 2 principales conformaciones secundarias de la proteína que son denominadas alfa hélice y lamina beta.
- La estructura terciaria ésta basada en interacciones entre grupos laterales que tienen diferentes propiedades: como los grupos hidrófobos y aminoácidos polares. Como resultado de esto, la cadena polipeptídica se pliega, se enrolla y gira en la conformación nativa que está elija. Que normalmente es la conformación más estable para una determinada secuencia de aminoácidos.

- Por último, la estructura cuaternaria es el nivel de organización que concierna las interacciones y el ensamblaje de las subunidades proteicas, esta categoría incluye muchas proteínas principalmente aquellas cuyo peso molecular supera las 50, 000 unidades.

3.7. Medidas para comparar estructuras proteicas

Para evaluar y comparar estructuras proteicas a los niveles mencionados anteriormente se utilizan diferentes medidas cuantitativas y cualitativas. Aunque el problema parece sencillo su cuantificación es compleja y sigue evolucionando. Una medida usada por los químicos computacionales es el RMSD. El acrónimo RMSD quiere decir desviación cuadrática media de un conjunto de coordenadas atómicas. Y la gráfica que se observa en la figura es producida mediante dinámica molecular y en ella, se estudia cómo evolucionan las posiciones de los átomos de la proteína que se analiza a través del tiempo. El RMSD se calcula con base en una estructura de referencia que generalmente es la posición inicial en el tiempo cero de la simulación. Es importante señalar que, esta es una medida de toda la proteína, en la gráfica no analiza si la estructura proteica se está deshaciendo o se está expandiendo o se está torciendo. Solo es, cuánto en promedio se desvían los átomos de su posición original. Por lo tanto, encontrar métodos alternativos al RMSD o encontrar enfoques complementarios para comparar estructuras sigue siendo un reto para la comunidad científica.

Capítulo 4

Resultados y discusión

4.1. Algoritmo (diseño del programa)

4.2. Código

Capítulo 5

Conclusión

Funcionamiento del programa

Restricciones de ejecución

Banderas de entrada