



MetaPrion

Kevin Manuel Sánchez Agredano
Alan Guadalupe Herrera Castorena
Jesús Dávalos Flores

Universidad de Guadalajara

EMAILS

kevin.sanchez8885@alumnos.udg.mx

alan.herrera6610@alumnos.udg.mx

jesus.davalos6645@alumnos.udg.mx

Introducción

Los priones son proteínas anómalas capaces de inducir cambios conformacionales en proteínas normales, transformándolas en estructuras patológicas con consecuencias graves para el organismo. A pesar de que se ha investigado a estos patógenos durante décadas, los mecanismos exactos de su conversión estructural continúan siendo un enigma. Este proyecto surge como una respuesta interdisciplinaria, situándose en la intersección de la biofísica computacional, la biología estructural y la inteligencia computacional. Su propósito central es modelar y optimizar, a través de algoritmos metaheurísticos (SA, GA, PSO, NSGA-II), el proceso de conversión conformacional de la proteína priónica y generar visualizaciones y mapas de energía que faciliten la interpretación de los resultados por parte de investigadores en biología estructural y bioinformática.

Metodología

Se aplicó la metodología Kanban en el desarrollo del proyecto, con enfoques en la bioinformática estructural, la optimización computacional y el modelado metaheurístico.

El trabajo se estructuró en cuatro fases principales: **Análisis teórico y definición del modelo energético** - Recabar datos estructurales de la proteína priónica a partir del Protein Data Bank (PDB); definición parámetros energéticos simplificados; función objetivo del modelo como una minimización de energía libre total.

Diseño del entorno computacional y simulación - entorno modular en Python que permite integrar distintos algoritmos de optimización; estructuras de datos (árboles o grafos) para representar conformaciones proteicas y trayectorias de conversión.

Aplicación de algoritmos metaheurísticos - Exploración estocástica basada en enfriamiento gradual del sistema energético con SA; optimización poblacional mediante operadores de cruce, mutación y selección con GA; búsqueda cooperativa guiada por la mejor posición individual y global con PSA; y optimización multiobjetivo para equilibrar energía, estabilidad y similitud estructural con NSGA-II.

Evaluación de resultados - Análisis comparativo los valores de energía obtenidos con datos de referencia de simulaciones moleculares ya existentes; generación de mapas del paisaje energético y trayectorias de conversión mediante Matplotlib y Biopython.

Problemática / Hipótesis

Problemática

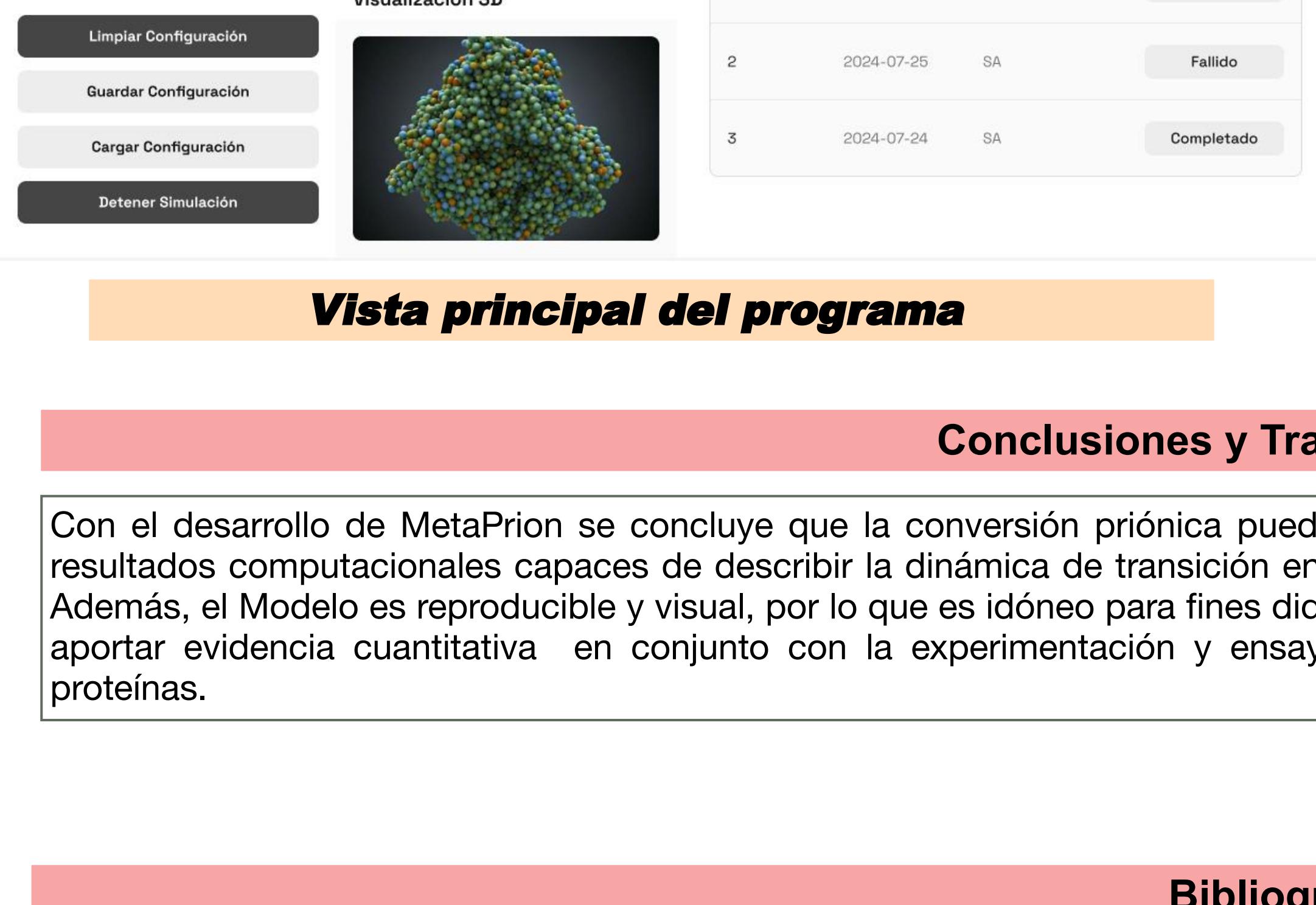
Existe una limitada comprensión de los mecanismos moleculares que gobiernan la conversión de la proteína priónica celular (PrPC) en su forma patológica (PrPSc). A pesar de décadas de investigación, los procesos intermedios de esta transición continúan siendo desconocidos, lo que dificulta tanto la prevención como el desarrollo de tratamientos eficaces para las enfermedades priónicas. Los métodos experimentales tradicionales, aunque esenciales, presentan limitaciones: son costosos, requieren largos períodos de tiempo y, en muchos casos, no logran capturar la dinámica estocástica y multidimensional del plegamiento proteico.

Hipótesis

El uso combinado de algoritmos metaheurísticos permitirá modelar la conversión conformacional de la proteína priónica celular (α) a su forma mal plegada (β), identificando trayectorias de transición energéticamente viables y estados intermedios relevantes con precisión, con el fin de representar cada conformación proteica como un vector de parámetros (ángulos de torsión o coordenadas simplificadas) y recrear virtualmente el proceso de conversión priónica, generando un mapa dinámico del paisaje energético. Este mapa permitirá visualizar no solo los estados inicial y final, sino también los posibles estados intermedios metaestables.

Desarrollo y Tecnología

1. Python: Base de implementación del simulador y de los algoritmos
2. Git/GitHub: Mantenimiento de versiones y colaboración
3. Librerías científicas (NumPy, SciPy, Matplotlib, Pandas): cálculo numérico, visualización y análisis de datos
4. Librerías de inteligencia computacional (DEAP, PySwarm, SimAnneal)
5. Visualización estructural (Biopython)
6. Base de datos SQL (SQLite)
7. metaDatos PBD
8. Gestión de dependencias (Conda, Poetry, venv)
9. Metaheurísticas (SA, GA, PySwarm, PSO, NSGA-II)
10. Gestión de persistencia de datos (CSV / JSON)
11. Optimización de rendimiento (Numba / JAX))



Vista principal del programa

Conclusiones y Trabajos futuros

Con el desarrollo de MetaPrion se concluye que la conversión priónica puede explorarse mediante optimización metaheurística, y se logra generar resultados computacionales capaces de describir la dinámica de transición entre estados conformacionales e identificar configuraciones intermedias. Además, el Modelo es reproducible y visual, por lo que es idóneo para fines didácticos y de optimización estocástica. Se espera que el proyecto pueda aportar evidencia cuantitativa en conjunto con la experimentación y ensayos convencionales para el estudio del plegamiento aberrante de las proteínas.

Bibliografía

- [1] S. Prusiner, "Prions," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, no. 23, pp. 13363–13383, 1998.
- [2] C. Soto, "Prion hypothesis: the end of the controversy?," *Trends in Biochemical Sciences*, vol. 36, no. 3, pp. 151–158, 2011.
- [3] K. Wadsworth et al., "Human prion diseases: epidemiology and pathogenesis," *Brain Pathology*, vol. 18, no. 1, pp. 2–12, 2008.
- [4] R. Zahn et al., "NMR solution structure of the human prion protein," *PNAS*, vol. 97, no. 1, pp. 145–150, 2000.
- [5] S. J. Collins et al., "Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis," *Annual Review of Neuroscience*, vol. 24, pp. 519–550, 2001.
- [6] C. Büeler et al., "High prion and PrP^{Sc} levels but delayed onset of disease in scrapie-inoculated mice heterozygous for a disrupted PrP gene," *Molecular Medicine*, vol. 1, no. 1, pp. 19–30, 1995.
- [7] H. Kraus et al., "Cryo-EM structure of infectious prions," *Nature Structural & Molecular Biology*, vol. 28, pp. 1072–1081, 2021.
- [8] M. T. Colby and S. Prusiner, "Prions," *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 3, no. 1, 2011.
- [9] A. Singh et al., "Computational modeling of prion propagation," *Biophysical Journal*, vol. 114, no. 5, pp. 1007–1016, 2018.
- [10] J. A. McCammon and B. R. Gelin, "Dynamics of folded proteins," *Nature*, vol. 267, pp. 585–590, 1977.
- [11] B. Berendsen et al., *Molecular Dynamics Simulation: The GROMOS Method*, Springer, 1984.
- [12] G. Bussi and M. Parrinello, "Metadynamics: a method to simulate rare events and reconstruct free energy in biophysics," *Nature Reviews Physics*, vol. 2, pp. 200–212, 2020.
- [13] E. Alba and B. Dorronsoro, *Metaheuristics in Bioinformatics: Optimization of Biological Systems*, Wiley, 2008.
- [14] M. Dorigo and T. Stützle, *Ant Colony Optimization*, MIT Press, 2004.
- [15] P. Merz and B. Freisleben, "Fitness landscape analysis and memetic algorithms for the quadratic assignment problem," *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, vol. 4, no. 4, pp. 337–352, 2000.
- [16] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, and M. P. Vecchi, "Optimization by Simulated Annealing," *Science*, vol. 220, no. 4598, pp. 671–680, 1983.
- [17] J. Holland, *Adaptation in Natural and Artificial Systems*, University of Michigan Press, 1975.
- [18] J. Kennedy and R. Eberhart, "Particle Swarm Optimization," *Proc. IEEE Int. Conf. Neural Networks*, 1995, pp. 1942–1948.
- [19] K. Deb et al., "A Fast and Elitist Multiobjective Genetic Algorithm: NSGA-II," *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, vol. 6, no. 2, pp. 182–197, 2002.
- [20] T. Bäck, D. Fogel, and Z. Michalewicz, *Handbook of Evolutionary Computation*, IOP Publishing, 1997.
- [21] X. Li et al., "Protein folding optimization using genetic algorithms and coarse-grained models," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 40, no. 2, pp. 145–156, 2019.
- [22] R. Rajasekaran and S. Vijayakumar, "Particle Swarm Optimization for protein structure prediction," *Bioinformatics*, vol. 35, no. 17, pp. 3050–3058, 2019.
- [23] L. Zeng et al., "Multiobjective optimization for protein structure prediction using NSGA-II," *Computational Biology and Chemistry*, vol. 85, pp. 107–118, 2020.
- [24] H. A. Lashuel et al., "The many faces of α -synuclein aggregation: from Parkinson's disease to prion-like disorders," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 14, no. 1, pp. 38–48, 2013.

Resultados

Durante las pruebas iniciales, el programa permite ejecutar experimentos reproducibles sobre procesos de plegamiento y conversión proteica. Se generan mapas energéticos y trayectorias de conversión $\text{PrP}^c \rightarrow \text{PrP}^{\text{Sc}}$ para la visualización de rutas probables de conversión y zonas del paisaje energético con mayor estabilidad, lo que posibilita la identificación de estados intermedios potencialmente estables.

Se crean gráficas de energía vs. iteración, tasas de aceptación y frentes de Pareto en 2D/3D que facilitan la interpretación de los resultados.