

Análisis de Modos Normales en una Biomolécula

John Erick Cabrera Ramirez

Problema de Estudio

Determinar los cambios en los movimientos globales del co-transportador de sodio- galactosa presente en *Vibrio parahaemolyticus* (vSGLT) en presencia o en ausencia de los iones o de los substratos que transporta en un determinado estado de conformación.

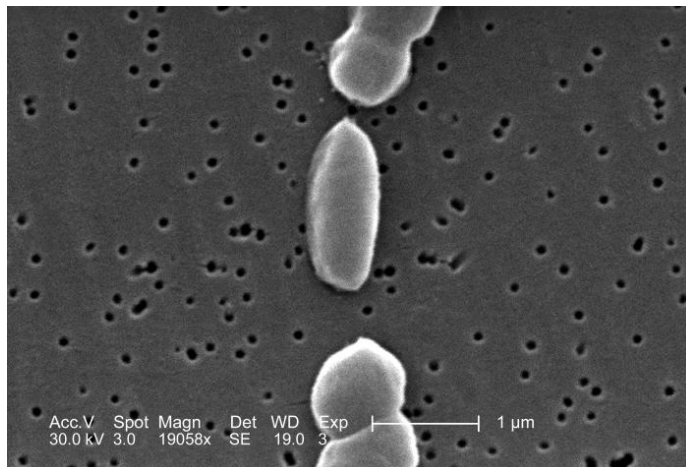
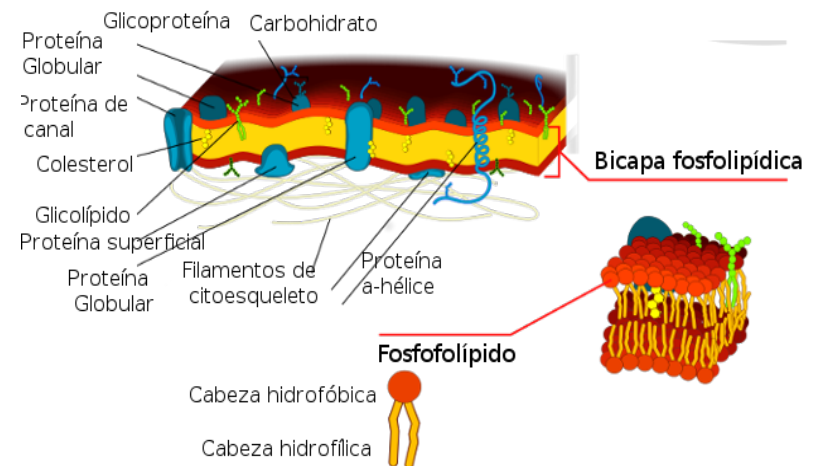
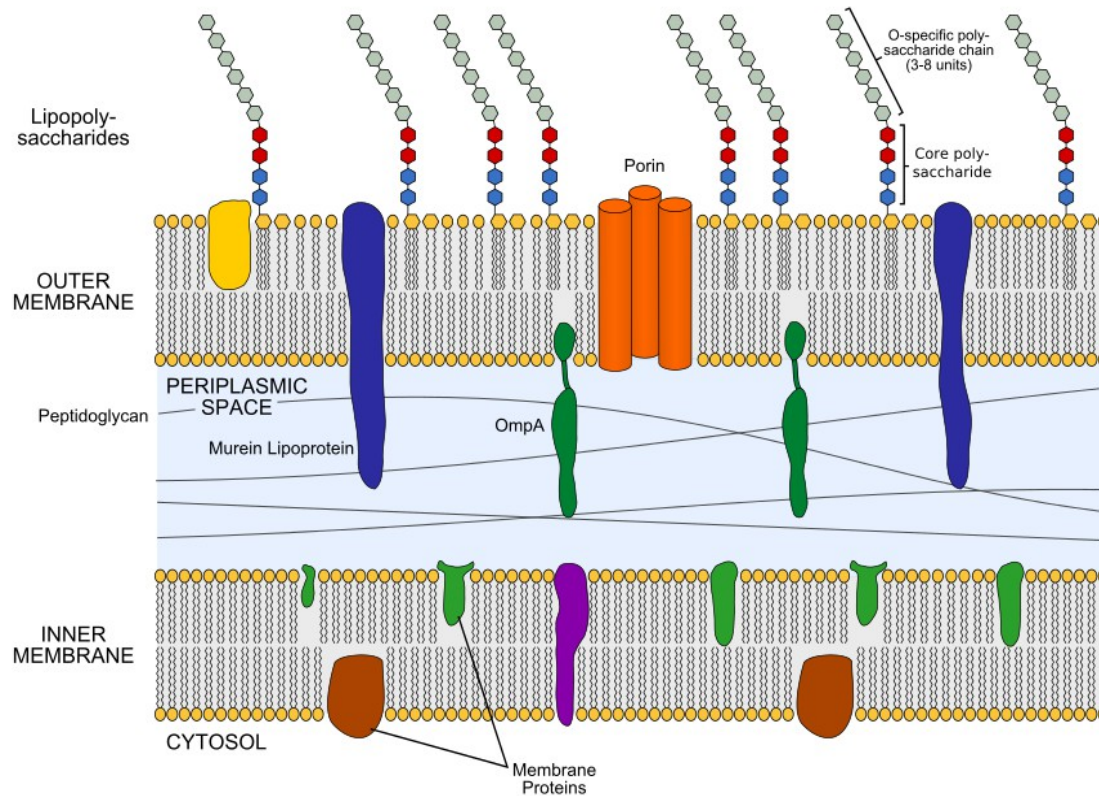


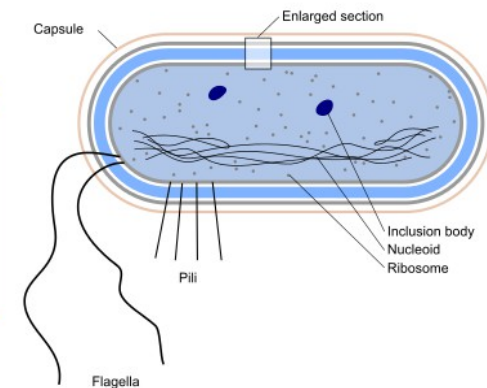
Ilustración 1: SEM de varios *Vibrio parahaemolyticus*. Tomada de [1]



Problema de Estudio



Gram Negative Bacterial Cell Wall



Cotransportador vSGLT

- Es un cotransportador de *sodio- galactosa* presente en la proteobacteria *Vibrio parahaemolyticus*, denominado **vSGLT**.
- Es un cotransportador activo secundario tipo simportador.
 - Simportador: Transporta en la misma dirección el ion y el sustrato.
- Pertenece a la familia de simportadores de sodio:soluto (Solute:Sodium Symporter SSS family)

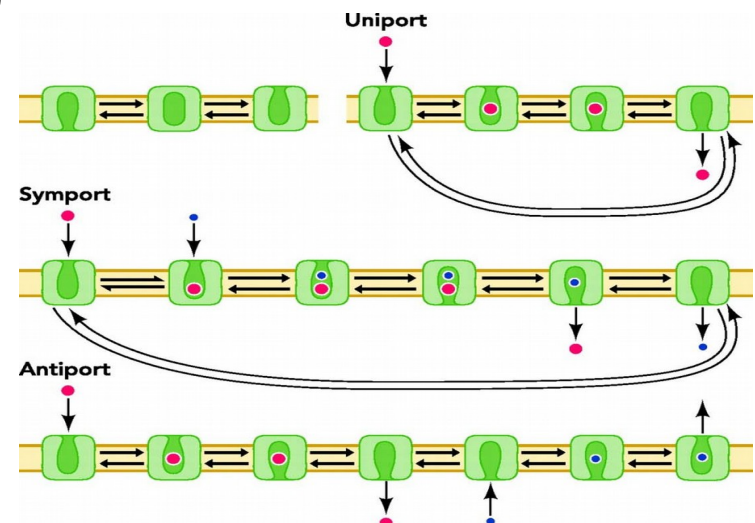
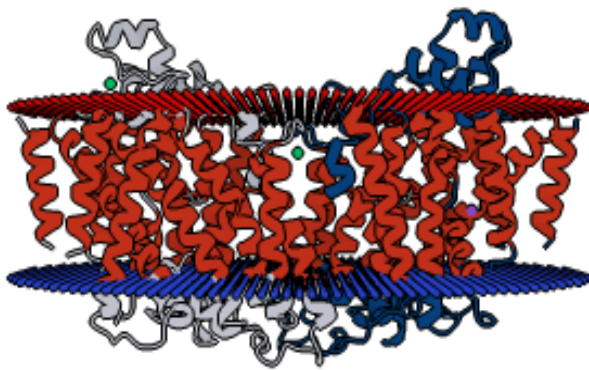


Ilustración 1: Tipos de transporte secundario activo. Simporte y antiporte son cotransporte. Tomada de [9]

Relevancia

- ¹ VSGLT es usado como modelo de los transportadores de la familia SLC5 como por ejemplo hNIS, hSGLT1, hSGLT2.
- ▯ *Vibrio parahaemolyticus* causa debilidad gastrointestinal cuando es ingerida

La proteína se expresa en *Escherichia coli*. Ver [6]

- ▯ *Vibrio parahaemolyticus* pertenece a la misma familia de las bacterias que causan el cólera

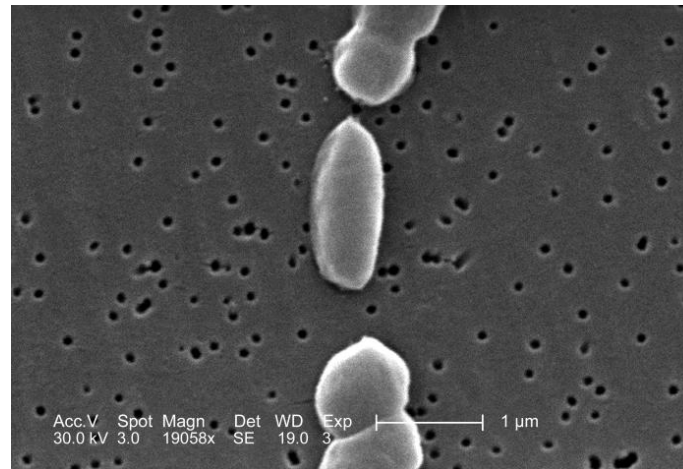


Ilustración 1: SEM de varios *Vibrio parahaemolyticus* Tomada de [1]

Estados conformacionales de vSGLT

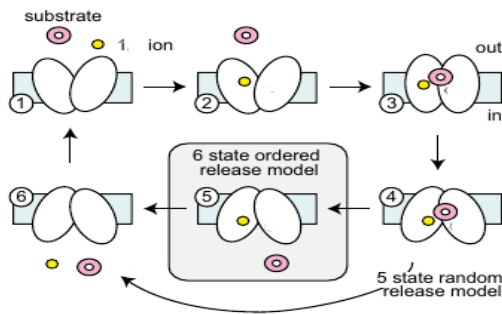


Ilustración 1: Estados conformacionales de vSGLT.
Tomada de [10]

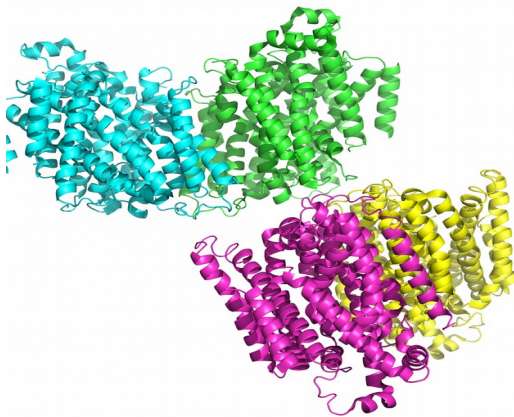


Ilustración 1: Unidad asimétrica de vSGLT
encontrada en 3dh4.pdb

Estructura Cristalina

- ▮ 2008: Se determina la estructura cristalina de vSGLT, PDB: 3DH4, en su estado de conformación hacia adentro por medio de la difracción R-X. [12]
- ▮ 2010: Se encuentra la estructura del mutante K294A (pdb 2XQ2), donde se resuelven partes de la estructura no encontradas inicialmente

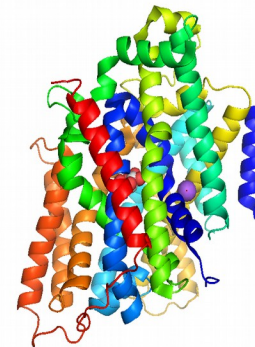
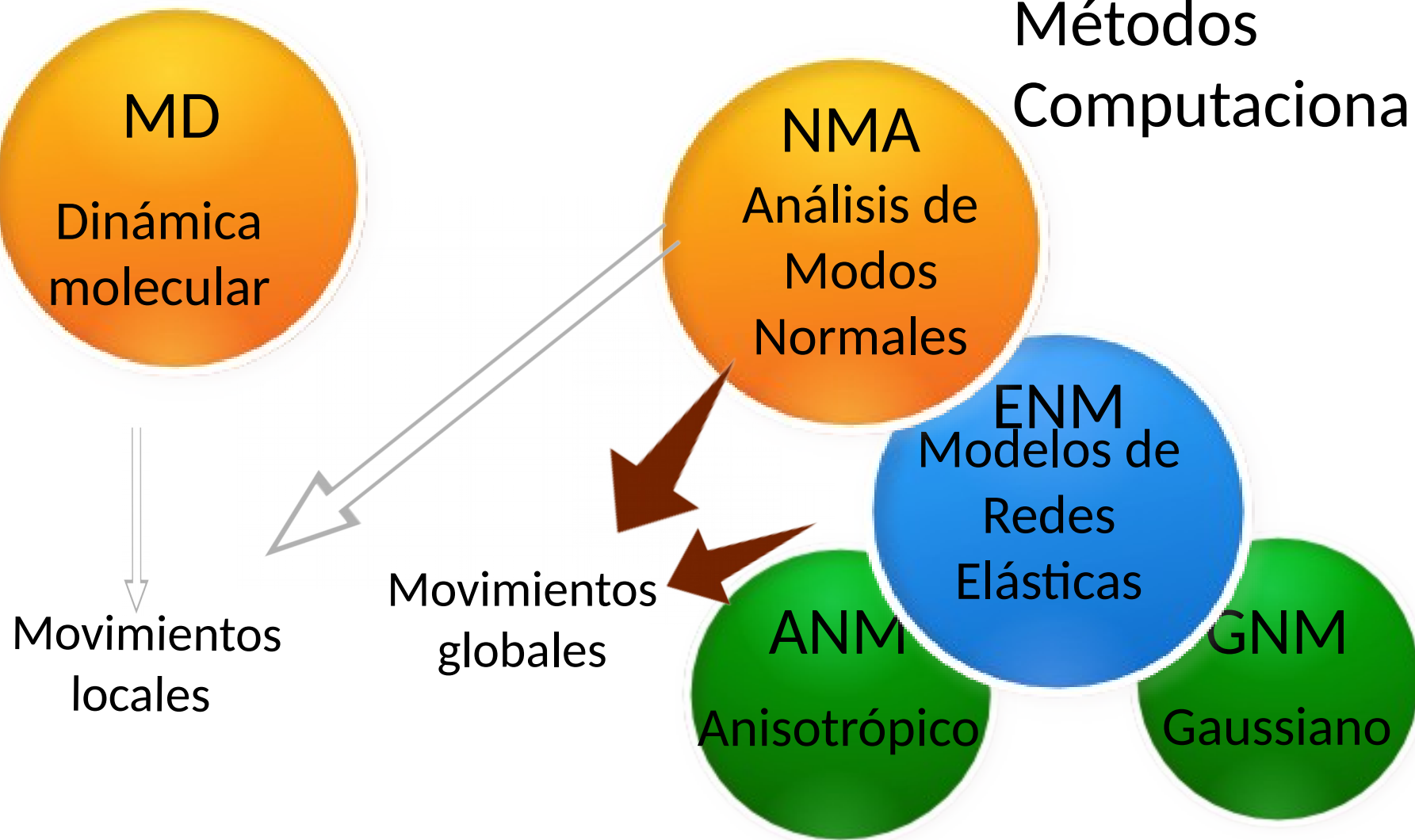


Ilustración 1: Cadena A de vSGLT encontrada en
3dh4.pdb. Tiene 14 TM y 539 residuos

Métodos Computacionales



Modelos de Redes Elásticas

Elastic Network Models (ENM)

- 1 Son modelos pertenecientes a los análisis de modos normales (NMA) y usualmente son del tipo coarse-grained models [11].
- Los átomos de la biomolécula son reemplazados por una red cuyos nodos están conectados elásticamente

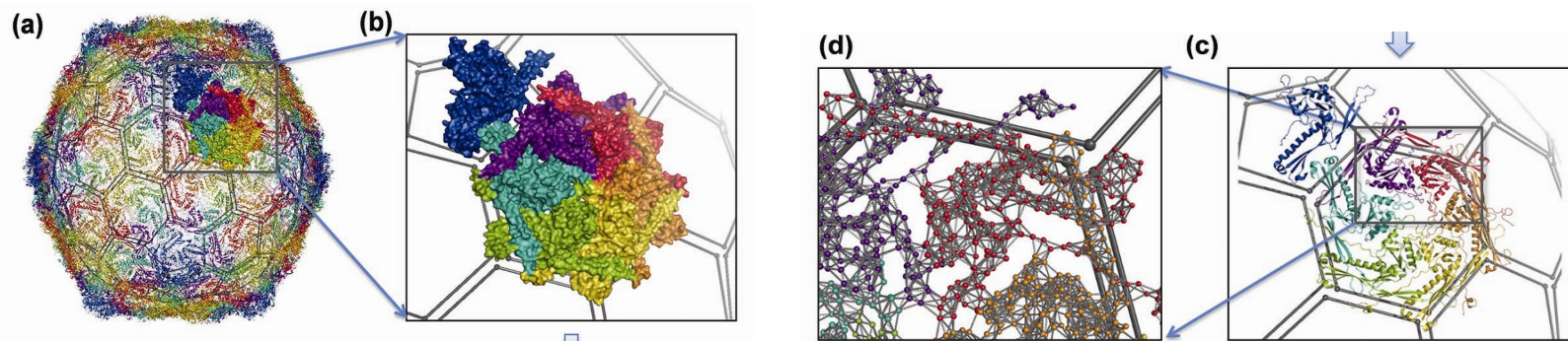
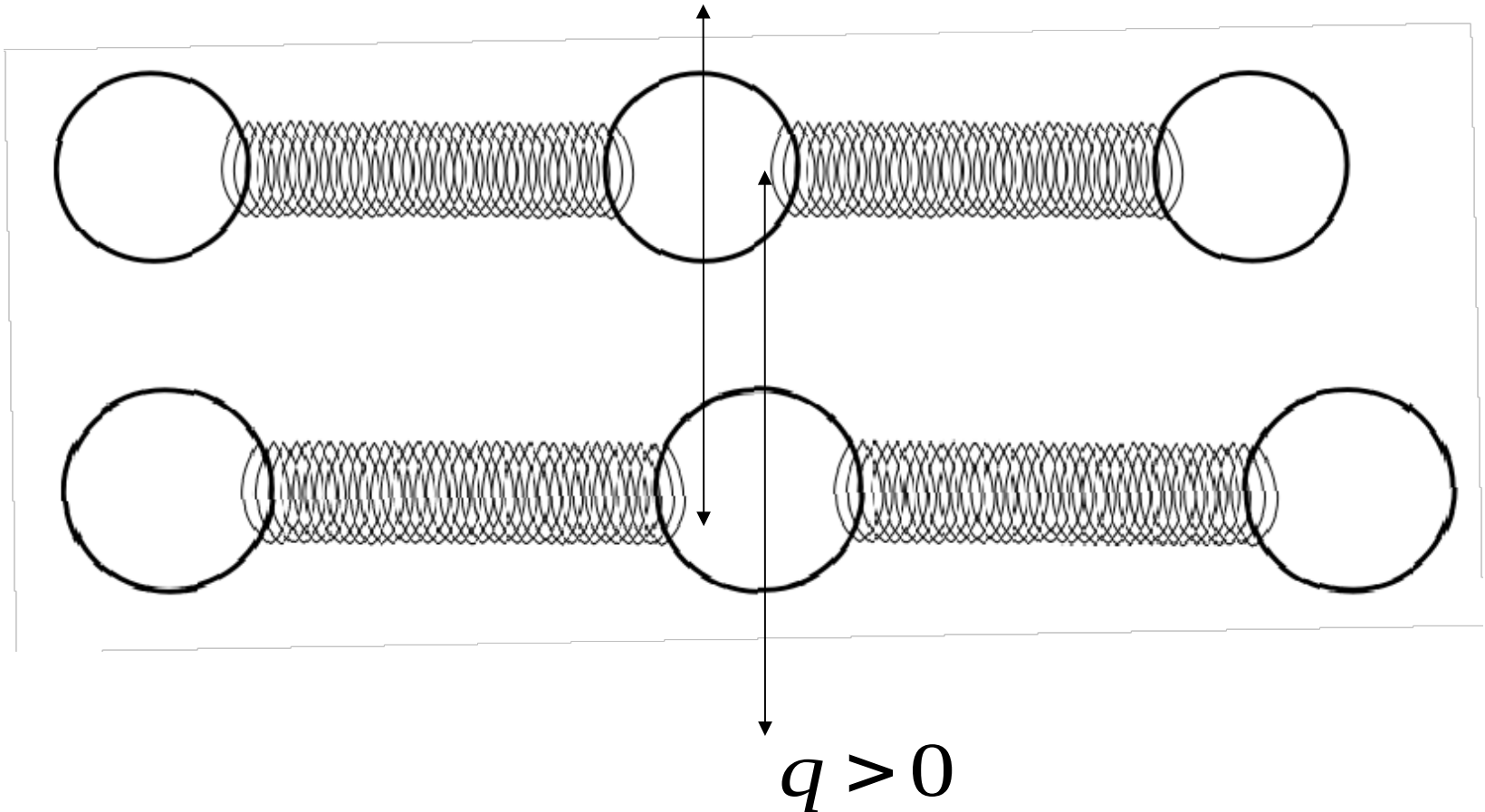


Figura: Representación de una capsid vírica mediante una red cuyos nodos son grupos de átomos. Tomada de [2]

Modelo

$$q=0$$



Simulaciones en Biomoléculas

ANM

Anisotrópico

$$V = \frac{1}{2} \sum_{ij} \gamma_{ij} (R_{ij} - R_{ij0})^2$$

R_{ij} R_{ij0}

Distancias con
respecto al
equilibrio

GNM

Gaussiano

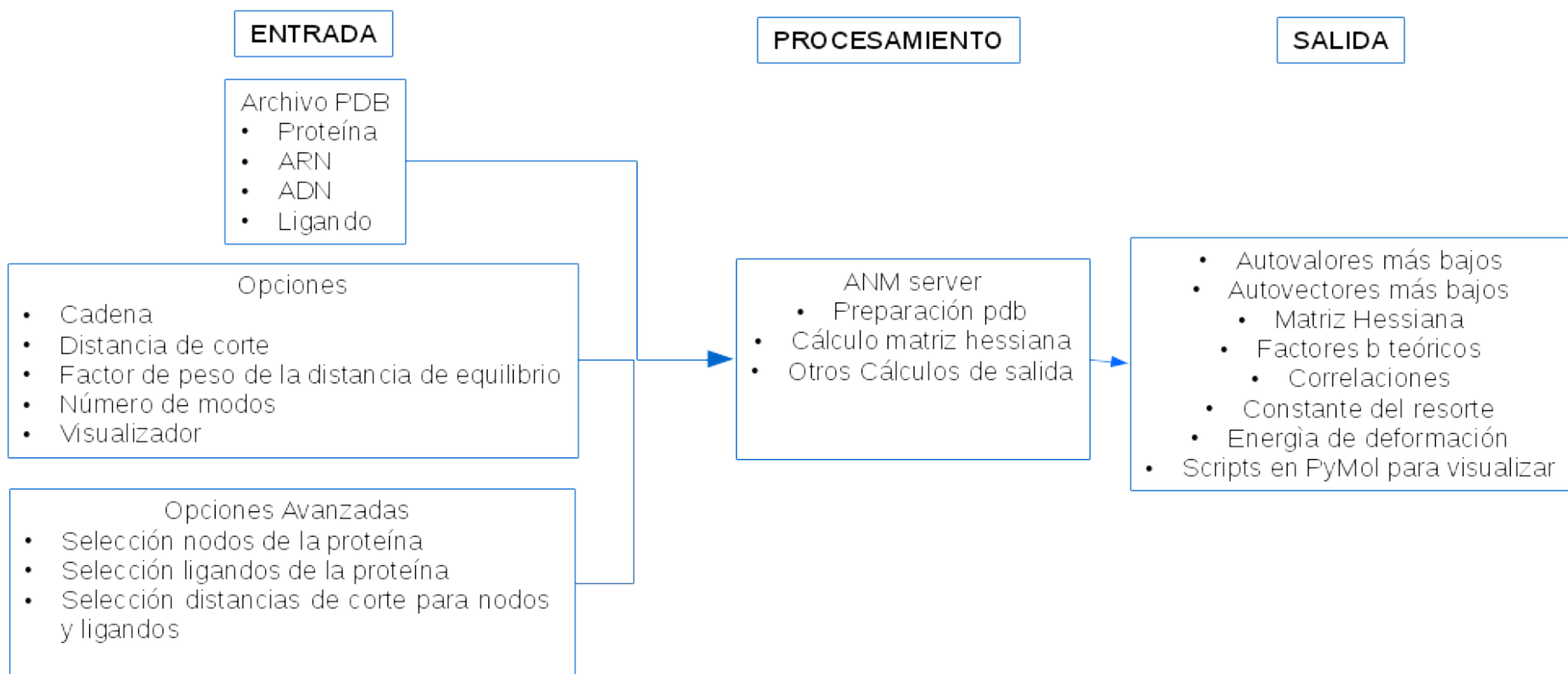
$$V = \frac{1}{2} \sum_{ij} \gamma_{ij} (\mathbf{R}_{ij} - \mathbf{R}_{ij0})(\mathbf{R}_{ij} - \mathbf{R}_{ij0})$$

\mathbf{R}_{ij} \mathbf{R}_{ij0}

Desplazamientos
con respecto al
equilibrio

ANM server

Es un servidor web escrito en C que permite calcular y visualizar los modos normales



Resultados ANM

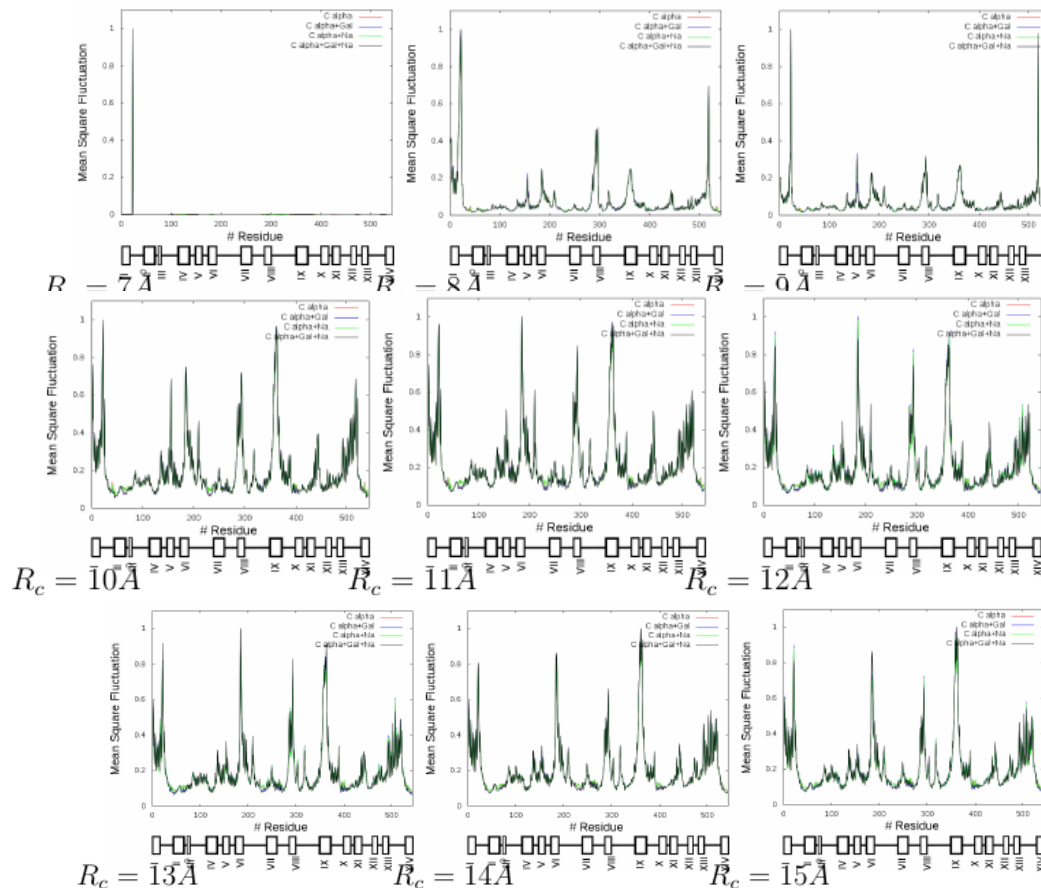


Figura Fluctuaciones ms normalizadas en función del número de residuo entre $7 \text{ \AA} \leq R_c \leq 20 \text{ \AA}$ usando los primeros 100 modos. Los diferentes colores indican si la simulación fue realizada sin el ion, el sustrato, con alguno de ellos o ambos.

Bibliografía

[1] <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6933>

[2] Elastic Network Models For Biomolecular Dynamics: Theory and Application to Membrane Proteins and Viruses

[3] Normal Modes and Essential Dynamics
Steven Hayward and Bert L. de Groot

[4] Global motions exhibited by proteins in micro- to milliseconds simulations concur with anisotropic network model predictions

[5] *The Gaussian Network Model: Theory and Applications*

[6] Characterization of the *Vibrio parahaemolyticus* Na⁺/Glucose Cotransporter
A BACTERIAL MEMBER OF THE
SODIUM/GLUCOSE TRANSPORTER (SGLT)
FAMILY

[7] Nomenclatura HUGO:
http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=11040

[8] <http://www.tcdb.org/search/result.php?tc=2.A.21>

[9] Forrest, L. R. & Rudnick, G. The rocking bundle: A mechanism for ion-coupled solute flux by symmetrical transporters. *Physiology (Bethesda)* 24, 377-386 (2009).

[10] Stochastic steps in secondary active sugar transport

[11] MAVEN : Motion Analysis and Visualization of Elastic Networks and Structure Ensembles Version 1 . 1 User ' s Manual

[12] Faham, S. et al. The crystal structure of a sodium galactose transporter reveals mechanistic insights into Na⁺/sugar symport. *Science (New York, N.Y.)* 321, 810-814 (2008).