Avance Doctorado en Ciencias Aplicadas y de la Ingeniería

• Nombre del becario: María Laura del Valle Marcos.

• Nombre del director: Julián Echave.

**Estado de avance de la investigación**

Las proteínas divergen durante la evolución biológica. A nivel de secuencia, diferentes sitios evolucionan a diferentes velocidades, lo que pudimos explicar usando un modelo que desarrollamos recientemente, el Stress Model (A mechanistic stress model of protein evolution accounts for site-specific evolutionary rates and their relationship with packing density and flexibility. Huang TT, Marcos ML, Hwang JK, Echave J. BMC Evol Biol. 2014 Apr 9;14:78. doi: 10.1186/1471- 2148-14-78). Según este modelo, la velocidad de evolución de cada sitio está determinada por el empaquetamiento del sitio ya que, mutar un sitio empaquetado estresa y desestabiliza la conformación activa de la proteína. Más aún, encontramos que el empaquetamiento de las cadenas laterales de los aminoácidos es el mejor predictor de la variación secuencial (Too packed to change: side-chain packing and site-specific substitution rates in protein evolution. Marcos ML, Echave J.(2015) PeerJ 3e911). En contraste con la divergencia de secuencias proteicas, a nivel de estructura y dinámica no parece haber rastros de selección natural, ya que aplicando el modelo mutacional “Linearly Forced Elastic Network Model” (LFENM) se pudieron reproducir los patrones de divergencia estructural y dinámica observados en las proteínas. De todas formas, es de esperar que la selección restrinja en alguna medida la divergencia estructural y dinámica. Por ejemplo, si la estructura y movimientos del sitio activo de una enzima son importantes para su actividad, se esperaría que las mismas se conserven más que lo esperado por un modelo puramente mutacional que no considera la selección natural. Nuestro próximo objetivo es encontrar esta evidencia de selección natural modelando mutaciones con el LFENM y utilizando como modelo de selección el Stress Model.

**Objetivos de esta etapa y principales resultados**

Luego de culminar con el análisis de la evolución de las secuencias proteicas, analizamos en profundidad la divergencia estructural. Para esto, seleccionamos 8 familias de proteínas representativas de las principales clases “Structural Classification Of Proteins” (SCOP). Luego, para cada familia seleccionamos a una proteína de referencia y representamos su estructura con el “Anisotropic Network Model” (ANM), el cual considera a las proteínas como una red de sitios conectados por resortes. Posteriormente, simulamos mutantes múltiples de la proteína de referencia utilizando el LFENM como modelo mutacional y el Stress Model como modelo de selección. La cantidad de sitios mutados por proteína simulada corresponde al porcentaje de sitios mutados en el conjunto experimental. Generamos 4 sets de mutantes con distintos regímenes de selección: sin selección, con selección baja, media o alta. Para esto, le dimos diferentes valores al parámetro β del Stress Model con el fin de aceptar cada mutación con probabilidades de 1, 0.8, 0.5 y 0.2 respectivamente.

Luego obtuvimos sus modos normales de la proteína de referenicia: los autovectores qn, que representan los movimientos independientes de la proteína, y sus correspondientes energías λn.

Posteriormente, calculamos una medida de la contribución de los modos normales de la proteína de referencia a la variación estructural proteica entre la misma y cada mutante, ya sea teórico o experimental:

siendo Δr la variación estructural entre el mutante y la proteína de referencia.

Estos resultados contradicen la hipótesis de trabajo de que la selección natural debería afectar a la divergencia estructural, confirmando que, al menos para este caso, la divergencia estructural observada experimentalmente puede explicarse con un modelo de mutaciones no seleccionadas. Es decir, se contradice la suposición usual de que la conservación estructural se debe a la acción de la selección natural.

**Próximos objetivos**

Si bien ya hemos comenzado a analizar la divergencia dinámica proteica en la siguiente etapa nos proponemos realizar un estudio profundo de la misma.

**Presentaciones a congresos**

* Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica de la Asociación Argentina de Investigación Fisicoquímica (AAIFQ) de 2015.

**Materias cursadas**

* Fisicoquímica de biomoléculas en ECYT de UNSAM.
* Curso transporte óptimo y análisis de datos FCEyN-UBA.

**Publicaciones**

* Huang TT, Marcos ML, Hwang JK, Echave J. (2014) A mechanistic stress model of protein evolution accounts for site-specific evolutionary rates and their relationship with packing density and flexibility. BMC Evol Biol. doi: 10.1186/1471- 2148-14-78
* Marcos ML, Echave J.(2015)Too packed to change: side-chain packing and site-specific substitution rates in protein evolution. PeerJ 3e911