Avance Doctorado en Ciencias Aplicadas y de la Ingeniería

• Nombre del becario: María Laura del Valle Marcos.

• Nombre del director: Julián Echave.

**Introducción y 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 el modelo “Stress Model” (Huang TT, Marcos ML, Hwang JK, Echave J., 2014), según el cual 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. En contraste, a nivel de estructura y dinámica no parece haber rastros de selección natural, ya que aplicando el modelo mutacional “Linearly Forced - Elastic Network Model” (LF - ENM) 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 mutacional. Es por esto que en esta etapa de la investigación buscamos evidencia de selección natural modelando mutantes de múltiples sitios con el modelo LF - ENM y seleccionando las mismas con el modelo “Stress Model”.

**Objetivos de esta etapa y principales resultados**

En esta etapa analizamos la divergencia estructural y dinámica proteicas. Para esto, utilizamos 8 familias de proteínas representativas de las principales clases estructurales. Para cada familia seleccionamos a una proteína de referencia y representamos su estructura con el modelo “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 LF - ENM como modelo mutacional. Este modelo simula mutaciones puntuales aplicando fuerzas a lo largo de los contactos del sitio a mutar. Por último, utilizamos el ya mencionado “Stress Model” como modelo de selección. Generamos 2 sets de mutantes teóricas: sin selección, con selección. Luego, analizamos la divergencia estructural y dinámica de los conjuntos teóricos y del conjunto experimental calculando las siguientes medidas:

Por último, comparamos cuantitativamente perfiles promedio teóricos y experimentales mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 1.

En la figura 1 se observa que la correlación entre medias experimentales y teóricas es alta, considerando o no a la selección natural. Estos resultados contradicen la hipótesis de trabajo de que la selección natural debería afectar a la divergencia estructural y dinámica, sugiriendo que los patrones generales de divergencia observados experimentalmente pueden explicarse con un modelo de mutaciones no seleccionadas. Más aún, considerando que según el modelo la

En los gráficos se observa que la correlación entre ambas medidas y la fluctuación del sitio es alta para todos los conjuntos, lo que indica que efectivamente la evolución de las proteínas está determinada por su dinámica, sin haber signos relevantes de selección natural.

**Próximos objetivos**

El próximo próximo paso es terminar de escribir dos publicaciones que se basan en los resultados expuestos y comenzar a redactar la tesis. Por otro lado, durante el próximo período me focalizaré en culminar los cursos.

**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.
* Curso de microfluídica en ECYT de UNSAM.
* Curso de simulación computacional 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