Informe de resultados

Facultad de Química, UNAM

Laura Domínguez Dueñas

1. Título.

Laboratorio Teórico de Ingeniería y Fisicoquímica de Proteínas y Materiales Blandos

2. Resumen

Con los recursos asignados se continuó con la consolidación de nuestro laboratorio teórico de investigación enfocado al estudio teórico de proteínas y materiales blandos.

En nuestro laboratorio estudiamos propiedades estructurales y dinámicas de un conjunto de proteínas relacionadas con diferentes enfermedades para eventualmente llegar al diseño de fármacos. Al mismo tiempo, estudiamos el ensamble de materiales blandos, en este primer proyecto de simulación de materiales nos hemos enfocando al estudio de polímeros orgánicos con aplicación fotovoltaica.

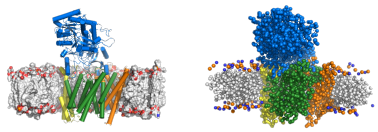
3. Breve descripción de avances.

PROYECTO 1 “Caracterización estructural y dinámica del complejo proteico de γ-secretasa relacionado con la enfermedad de Alzheimer”

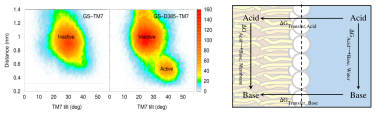
Estudiantes de mi grupo involucrados en el Proyecto:

1. Rodrigo Aguayo Ortiz (Doctorado)
2. Cecilia Chávez García (Maestría)
3. Alejandro Álvarez (Licenciatura)
4. Dulce Consuelo Guzmán Ocampo (Licenciatura)

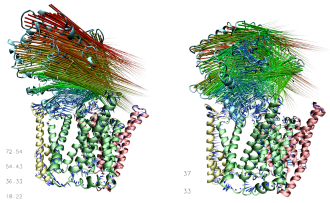
Modelo atómico y de Grano Grueso del complejo completo de GS



Identificación de La dependencia de la actividad de GS con el pH



Identificación de Modos Principales Del movimiento de GS



Se utilizaron metodologías multiescala de química y bioquímica computacional para caracterizar las propiedades estructurales y dinámicas de la enzima γ-secretasa. Se llevó a cabo la caracterización a nivel atómico del ensamble estructural y la dinámica del complejo proteico de γ-secretasa utilizando metodologías de modelado molecular clásico.

Las simulaciones de dinámica molecular del complejo completo de γ-secretasa fueron bastante complejas debido a que se inició de una estructura diseñada por computadora, sin embargo los resultados que obtuvimos son extraordinarios. Estamos en proceso de escribir dos artículo de investigación con los resultados que se obtuvieron. Algunas imágenes de los resultados más importantes de la investigación realizada se muestran en la siguiente figura. **Tenemos dos artículos de investigación que resumen los resultados obtenidos. Y estamos en proceso de concluir otros dos artículos de investigación que saldrán a mediados de este año 2017.**

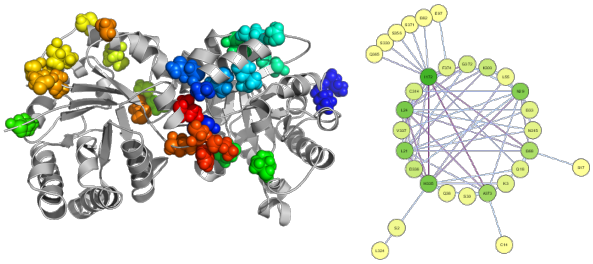
PROYECTO 2 Simulación de dos proteínas Triosafosfato Isomerasa (TIM) de los parásitos de Trypanosoma cruzi (TcTIM) y Trypanosoma brucei (TbTIM).

Estudiantes involucrados en el Proyecto:

Cecilia Chávez García (Maestría)

Simulaciones:

1) Se realizaron simulaciones de dinámica molecular para liposomas (de varios lípidos) con las proteínas nativas.
2) Estamos ahora en proceso de estudiar el proceso de desplegamiento por temperaturas de la TIM



Se realizó un estudio de correlación con las simulaciones Llevadas a cabo y se están analizando los resultados.

PROYECTO 3 (Continuación) Simulación de moléculas orgánicas y biomoléculas con aplicación fotovoltaica. Proyecto en colaboración con el Dr. Carlos Amador Bedolla.

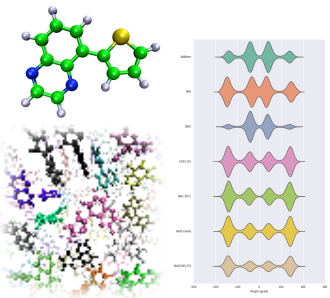
Se inició la simulación de dos primeras moléculas, para definir la metodología que se va a emplear se estudió cómo cambia el campo de fuerza con respecto a la metodología de asignación de cargas.

Se están analizando los resultados y continuamos con la escritura de un artículo de investigación para reportar los resultados obtenidos.

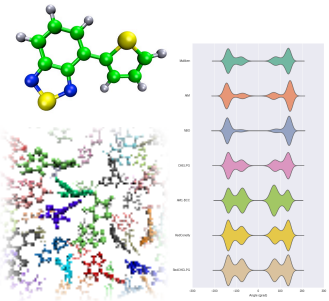
Estudiantes involucrados en el Proyecto:

Augusto José González Navejas

BPT



BTT



4. Cálculos realizados.

Proyecto de Alzheimer

Caracterización del ensamble conformacional de proteínas y su dependencia con el pH. Dinámica molecular de todos los átomos a pH constante.

Γ-secretasa (caracterización de los estados de protonación del sitio activo)
pH-REMD en disolvente explícito, 8 réplicas a diferentes pHs – 1 ns – [Core time (h): 11,060] GPUx
pH-REMD en disolvente explícito, 8 réplicas a diferentes pHs – 14 ns – [Core time (h): 3,200] GPUs

Caracterización estructural, acoplamiento y dinámica molecular de los complejos del heterotetrámero de (alpha,beta)$_2$-tubulina con estabilizadores microtubulares con posibles efectos neuroprotectores en la enfermedad de Alzheimer. Se inició con la dinámica molecular de todos los átomos:

Dímero alfa-beta de 4O4L – 10 ns – [Core time (h): 2,831]
Dímero alfa-beta de 4O4L con laulimálido – 10 ns – [Core time (h): 2,811]
Dímero alfa-beta de 4O4L con pelorúsido A – 10 ns – [Core time (h): 2,817]
Dímero alfa-beta de 4O4L con (-)-dictiostatina (autoDock4.2)– 10 ns – [Core time (h): 2,798]
Dímero alfa-beta de 4O4L con dictiostatina (autoDock vina)– 10 ns – [Core time (h): 3,892]

Caracterizar la termodinámica, la dinámica, el proceso de corte y las propiedades estructurales del sitio activo de la γ-secretasa en membranas. Estudiar las mutaciones reportadas que afectan el correcto funcionamiento de la γ-secretasa utilizando: dinámica molecular de todos los átomos:

PS1-HYB2 – 1 μs – [Core time (h): 75,922]
PS1+TMS – 1 μs – [Core time (h): 75,905]
PS1-HYB3 – 1 μs – [Core time (h): 75,922]
β-cristalina – 3 dinámicas de 100 ns c/u – [Core time (h): 23,547]
5FN2 prot – 750 ns – [Core time (h): 75,922]

Caracterización estructural y dinámica de la enzima gamma-secretasa empleando simulaciones de dinámica molecular multiescala. Se evaluó el comportamiento dinámico del complejo con diferentes composiciones de lípidos en la membrana, así como identificóla ruta y mecanismos de ingreso del sustrato al sitio activo de subunidad catalítica de la enzima y otros factores que modifican su función (ej. Mutaciones, inhibidores).

Dinámica molecular de todos los átomos:

5FN2 – 1 μs – [Core time (h): 115,000]
5FN3 – 1 μs – [Core time (h): 115,000]
5FN2 (activo/inactivo) – 4 dinámicas de 100 ns c/u – [Core time (h): 20,000]
Enolasa Giardia Intestinalis – 2 dinámicas de 100 ns c/u – [Core time (h): 9,600]
Complejos β-tubulina-Ligando – 75 dinámicas de 20 ns c/u – [Core time (h): 56,250]
Derivados del bencimidazol – 25 dinámicas de 20 ns c/u – [Core time (h): 2,125]
Ciclodextrina – 1 dinámica explicita y 1 implícita – [Core time (h): 2,000]
Análisis de dinámicas moleculares – [Core time (h): 100]

Dinámica molecular de grano grueso:

5FN2 (activo/inactivo) – 300 dinámicas de 1 μs c/u – [Core time (h): 245,000]
5FN2 (diferentes membranas) – 120 dinámicas de 1.5 μs c/u – [Core time (h): 240,000]
5FN2 (POPC:CHOL) – 60 dinámicas de 1.5 μs c/u – [Core time (h): 110,000]
5FN2 (Lipid Rafts) – 4 dinámicas de 1.5 μs c/u – [Core time (h): 9,000]
5FN2 (Mutaciones) – 140 dinámicas de 1.0 μs c/u – [Core time (h): 48,000]
Presión Lateral – 18 dinámicas de 1.5 μs c/u – [Core time (h): 1,700]

Triosafosfato Isomerasa (TIM)

Simulaciones de dinámica molecular de la TIM de todos los átomos.

TcTIM – 1 μs – [Core time (h): 115,000]
TbTIM – 1 μs – [Core time (h): 115,000]

Moléculas Orgánicas con Capacidad Fotovoltáica,

Simulaciones de todos los átomos de dinámica molecular de los sistemas BPT y BTT, variando la asignación de carga parcial mediante el empleo de diferentes modelos de asignación de carga: CHELP, AIM, Muliken, Hirshfeld.

4 modelos de carga para BPT – 3 ns – [Core time (h): 100,000 c/u]
4 modelos de carga para BTT – 3 ns – [Core time (h): 100,000 c/u]

5. Software utilizado.

- Amber16,
- Gromacs,
- Gaussian,
- Cuda
- Python

6. Recursos utilizados.

- Se consumieron: 1,863,651.57 horas por nodo

7. Lista de colaboradores.

- Liliana Quintanar
- Francisca Domínguez
- Alberto Vela
- Juan Pablo Reyes
- Luis Vaca
- Ruy Perez Monfort
- Miguel Costas
- Rafael Castillo
- Carlos Amador
- Wilhelm Hansberg

8. Lista de artículos publicados en 2016:

1. R. Aguayo-Ortiz, L. Cano-Gonzáleza, R. Castilloa, A. Hernández-Camposa, L. Domínguez. Structure-based approaches for the design of benzimidazole-2-carbamate derivatives as tubulin polymerization inhibitors.
   Chemical Biology & Drug Design. (2016). FI 2.8

2. La química entre nosotros, La química computacional aplicada a las moléculas que generan la enfermedad de Alzheimer. Editorial: UNAM, Dirección General de Divulgación de la Ciencia: Facultad de Química : Insituto de Química. (2016) ISBN 978607028548-6

3. R. Aguayo-Ortiz, L. Domínguez. Generation of Amyloid-β Peptides by γ-Secretase. Article in Israel Journal of Chemistry · November 2016. DOI: 10.1002/ijch.201600073

4. SL Chin, Q Lu, EL Dane, L Dominguez, CJ McKnight, JE Straub, MW Grinstaff. Combined Molecular Dynamics Simulations and Experimental Studies of the Structure and Dynamics of Poly-Amido-Saccharides. JACS, 138.20 (2016): 6532-6540. FI 13.04

5. J Pacheco, L Dominguez, A Bohórquez-Hernández, A Asanov, L Vaca. A cholesterol-binding domain in STIM1 modulates STIM1-Orai1 physical and functional interactions.
   Nature Scientific Reports, (2016) 6: 29634. FI 5.57

6. L Dominguez, LS Foster, JE Straub, D. Thirumalai. Impact of membrane lipid composition on the structure and stability of homodimers of the transmembrane domain of Amyloid Precursor Protein.
   PNAS (2016) : 201606482. FI 9.43

7. A Panahi, A Bandara., G Pantelopulos, L Dominguez, JE Straub. Specific Binding of Cholesterol to C99. Domain of Amyloid Precursor Protein Depends Critically on Charge State of Protein.
   Journal of Physical Chemistry Letters (2016). FI 8.53

9. Lista de alumnos graduados.

Por el momento **no** se ha graduado ningún estudiante, sin embargo en el transcurso del próximo semestre se van a graduar:

Licenciatura

- Dulce Consuelo Guzmán Ocampo, quien inició su trabajo de investigación de la licenciatura en química a finales del año 2016
- Guillermo Goode Romero, quien inició su trabajo de investigación para realizar su tesis de la licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo a finales del años 2016

Maestría:

- Cecilia Chávez García, de la Maestría en Ciencias Químicas terminará su trabajo de investigación y tesis en el verano 2017

10. Lista de congresos nacionales e internacionales y participantes

Conferencias de carácter académico en las que se participó en el año 2016 y sus participantes

1. “Proteínas Relacionadas con la enfermedad de Alzheimer” Centro de Ciencias de la Complejidad (C3) UNAM. Noviembre, 2016.
    - Laura Domínguez

2. Caracterización estructural y dinámica de la enzima γ−secretasa, relacionada con la enfermedad de Alzheimer. X V Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica. Noviembre, 2016.
    - Laura Domínguez
    - Dulce Consuelo Guzmán Ocampo
    - Rodrigo Aguayo Ortiz
    - Augusto González Navejas

3. “Multiscale modeling and simulations” (cartel) Frontiers in Computational Chemistry, Facultad de Química. Agosto 2016.
    - Laura Domínguez
    - Dulce Consuelo Guzmán Ocampo
    - Rodrigo Aguayo Ortiz
    - Augusto González Navejas
    - Cecilia Chávez García

4. "La Química de las moléculas que generan la enfermedad de Alzheimer". La ciencia más Allá del Aula. Mayo 2016.
    - Laura Domínguez

5. “Impact of Membrane Composition on the structure, stability and processing of the Amyloid Precursor Protein”, Platica por invitación CECAM, Lugano Suiza. Julio 2016.
    - Laura Domínguez Dueñas