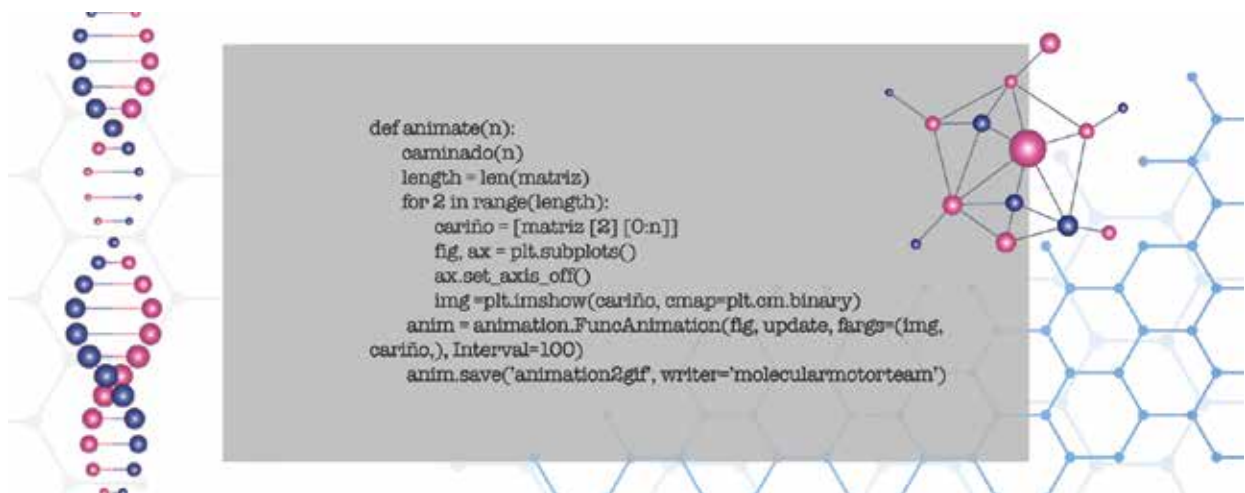




# Diseño de un algoritmo que simula un motor molecular

Por Carolina Coronado y Erika Castro



Una de las áreas más grandes de las ciencias biomédicas es el descubrimiento del comportamiento de los sistemas biológicos, pues la única forma de reproducir un fenómeno biológico es conocer sus reglas. Para nosotros es muy importante comprender cómo funciona el tráfico biológico, y luego aplicar ese conocimiento en algo que se pueda interpretar en una computadora, utilizando los conceptos básicos de programación estructurada y, luego, trascender con nuevas aplicaciones.

Los motores moleculares utilizan la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) para impulsar los movimientos de los componentes subcelulares, como los orgánulos y los cromosomas, a lo largo de las dos fibras citoesqueléticas

polarizadas: filamentos de actina y microtúbulos. Los microtúbulos son estructuras en forma de tubo que constituyen el “esqueleto” de una célula. Hay muchos tipos de motores moleculares que se expresan en las células vivas, como la kinesina que respalda los procesos de transporte celular; otra clase de proteínas motoras son las dineínas, responsables de impulsar el espermatozoide, las bacterias y otras células, y las miosinas, que son importantes para la contracción muscular.

Como se ve en la Figura 1, las proteínas motoras tienen dos partes: un dominio motor que utiliza la hidrólisis de ATP para producir movimientos, y una cola que permite que los motores se autoasocien o unan la carga. Dentro de las tres familias, las colas son

más diversas que los dominios motores, lo que permite funciones especializadas de cada isoforma motora. En ese orden de ideas, es posible simular un grupo de motores de proteínas que viajan a lo largo de los microtúbulos.

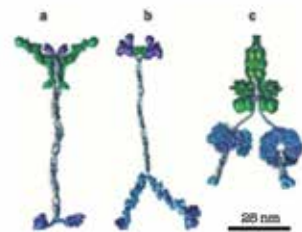


Figura 1. a) Kinesina convencional, b) Miosina V y c) Dineína citoplasmática convencional. Los dominios de cola están en la parte superior, y los dominios o cabezas motoras están en la parte inferior. La barra de escala (aproximada) indica 25 nm (Kolomeisky y Fisher, 2007).

La relación entre el diseño arquitectónico de estos motores y su función de transporte ha sido investigada tanto experimental como teóricamente durante bastante tiempo (Kolomeisky y Fisher, 2007; Hancock, 2014, Chowdhury *et al.*, 2005). El movimiento es un atributo fundamental de la vida, ya que cada ser vivo tiene su propio tipo de movilidad a diferentes escalas. La célula no es la excepción de esta constante; para realizar su metabolismo necesita mover cosas de un lugar a otro, como proteínas, orgánulos, ADN, etc. La explicación de este proceso son las proteínas motoras.

La primera descripción sobre proteínas motoras o motores moleculares se presentó a la comunidad científica en 1940 con la identificación de la miosina; 23 años después se descubrieron las dineínas, otras estructuras con una función similar que se presentaron en procesos que son responsables de impulsar el esperma, las bacterias y otras células. Sorprendentemente, las proteínas motoras de kinesina más estudiadas de manera experimental, que apoyan los procesos de transporte celular, se purificaron y analizaron por primera vez en 1985 (Chowdhury *et al.*, 2005). Desde entonces se han descubierto y clasificado muchas clases de motores moleculares, y constantemente se agregan nuevos sistemas de proteínas motoras.

No sería posible comprender los grandes avances en la descripción de estas proteínas motoras sin mencionar las diferentes técnicas. Para describir las propiedades de la motilidad en estos complejos moleculares, se han desarrollado ensayos múltiples, como la información estructural sobre los resultados motores principalmente de técnicas basadas en difracción y crioscopia (Kolomeisky y Fisher, 2007), para lo cual hay dos clases principales de investigaciones *in vitro*.

Las observaciones de soluciones a granel de conjuntos de moléculas motoras determinan principalmente las propiedades cinéticas químicas de los diversos procesos bioquímicos que experimentan, y los experimentos con moléculas individuales descubren las fluctuaciones y las respuestas mecanoquímicas en las respuestas de moléculas individuales de moléculas individuales.

Los datos más informativos sobre la dinámica de las proteínas motoras provienen recientemente de experimentos de una sola molécula que incluyen espectrometría de trampa óptica, pinzas magnéticas, transferencia de energía de resonancia Forster (FRET), microscopía de fuerza dinámica, imágenes fluorescentes y muchas otras técnicas.

## UNA BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS REGLAS DE DESPLAZAMIENTO

La mayoría de las kinesinas están involucradas en el transporte anterógrado de las vesículas, lo que significa que se mueven a la parte más distal de la célula (hacia el extremo positivo de los microtúbulos); por otro lado, las dineínas usan los mismos rieles, pero dirigen las vesículas a la parte más proximal de la célula, por lo que su transporte es retrógrado, como se ve en la Figura 2.

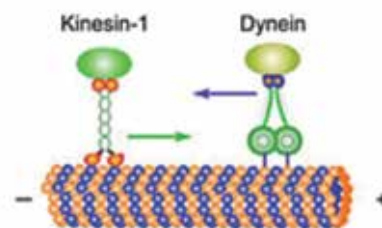
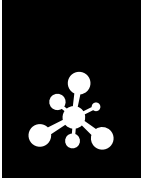


Figura 2. Las proteínas motoras convencionales de kinesina se trasladan a lo largo de los microtúbulos en dirección positiva, mientras que los motores de dineína se trasladan a lo largo de los microtúbulos en la dirección opuesta. Figura extraída de Kolomeisky y Fisher, 2013.

Sin embargo, la simulación descrita en este artículo está directamente motivada por la dinámica de los motores moleculares; por ejemplo, el movimiento unidireccional de los motores moleculares a lo largo de los microtúbulos que puede representarse en un modelo llamado proceso de exclusión simple asimétrico (ASEP). Las partículas en el ASEP pueden saltar a una red unidimensional desde la izquierda con velocidad alfa, saltar a lo largo de la red hacia la derecha con velocidad  $\rho=1$  y salir de la derecha con velocidad beta, como se



## EL MOVIMIENTO ES UN ATRIBUTO FUNDAMENTAL DE LA VIDA, YA QUE CADA SER VIVO TIENE SU PROPIO TIPO DE MOVILIDAD A DIFERENTES ESCALAS

ve en la Figura 3, pero sólo si el sitio de objetivo no está ocupado por otra partícula (Chowdhury *et al.*, 2005). Lo que significa que la partícula puede ingresar al sistema por un lado de la estructura, moverse hacia adelante y salir por el otro lado de la estructura.

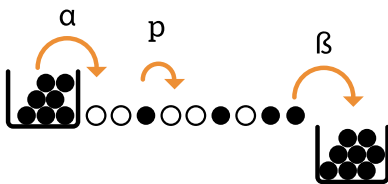


Figura 3. Proceso permitido en el ASEP.

También existe una clase de modelo llamada proceso de exclusión simple totalmente asimétrico (TASEP) que se considera en este proyecto. Básicamente es una extensión de ASEP (Proceso Asimétrico de Exclusión Simple). En el TASEP, los motores pueden saltar hacia adelante, con probabilidad  $q$ . Además, los motores pueden “adherirse” a un sitio del microtubo vacío, con probabilidad  $A$ , y “despegarse” de un sitio ocupado, con probabilidad  $D$ , de cualquier sitio excepto los extremos, vistos en la Figura 4. El TASEP es el modelo arquetipo utilizado para estudiar el transporte unidimensional (biológico y no biológico) (Chowdhury *et al.*, 2005), los aspectos teóricos de la teoría de la probabilidad y la mecánica estadística de no equilibrio.

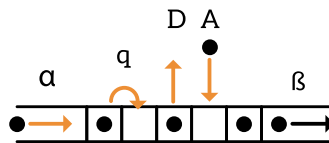


Figura 4. Descripción esquemática del modelo tipo tasep, del tráfico de motores moleculares (Chowdhury *et al.*, 2005).

En el diseño del algoritmo se utilizó la programación estructurada, debido a que se basa en funciones y subrutinas que nos permiten optimizar el esfuerzo en las fases de prueba y depuración. También permite fragmentar el problema en diferentes partes con tareas específicas, mejorando nuestro rendimiento. El algoritmo se divide en cuatro etapas diferentes que están fuertemente relacionadas:

- 1) Caminado:** Función que define una lista completa de ceros que representa la ausencia de proteínas motoras en un microtúbulo.
- 2) Entrada:** Función que reitera sobre toda la lista buscando un 1 que representa una proteína motora. Si la primera posición de la lista está desocupada (representada por un 0), entonces puede ingresar una nueva molécula y el estado de la primera posición de la lista cambiará (representada por un 1). Cada ciclo diferente de la lista se agrega en una matriz.
- 3) TASEP.** Aquí hay una probabilidad de entrada y salida de cualquier parte de la lista, no necesariamente por

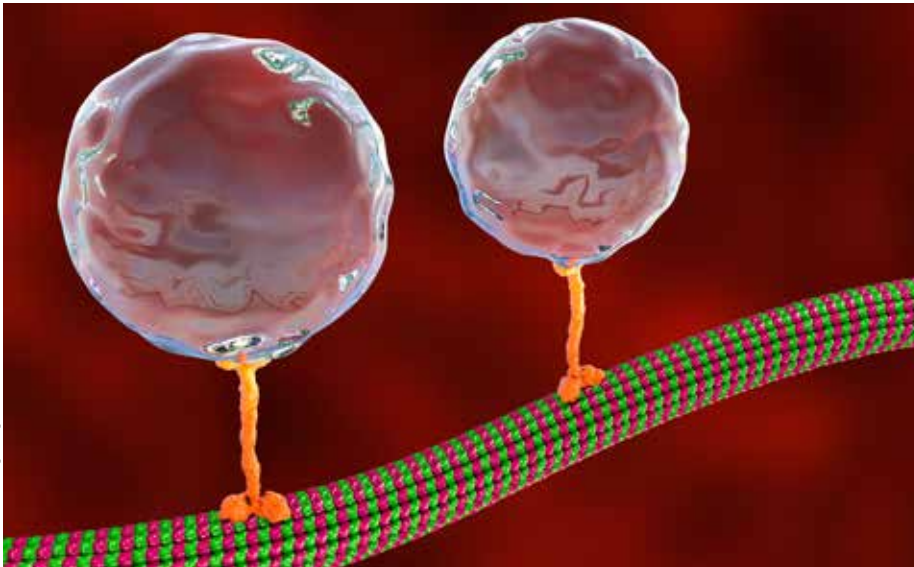
los extremos. Definimos la probabilidad ‘t1’ simulando la posibilidad de que una partícula en el medio se adhiera al microtúbulo. Si un número aleatorio del 0 al 1 llamado gamma es menor o igual que la probabilidad de entrada  $t1$ , entonces ese espacio se llenará con un 1. Además, definimos ‘t2’, que es la probabilidad de la molécula que sale del microtúbulo. Nuevamente, si el número aleatorio “theta” es menor o igual que la probabilidad “t2”, entonces un espacio del microtúbulo estará “vacío” (volviéndose cero ese espacio).

- 4) Salida:** Hay una probabilidad de salida, llamada  $b$ , definida en los parámetros iniciales. En esta función se reciben valores aleatorios de 0 a 1; estos valores aleatorios se almacenan en ‘beta’, luego se comparan con  $b$  (la probabilidad de salida), si este valor ‘beta’ es menor o igual que ‘ $b$ ’, la última posición en la lista cambiará su estado a 0, lo que significa que la molécula estará fuera del microtúbulo.

Para visualizar el proceso de forma animada se agregaron tres rutinas más: *applyrules*, que tiene acceso a la matriz; *update*, responsable de volver a dibujar la matriz usando el método *set data* de la imagen, y *animate*, a cargo del desplazamiento (caminado).

Una vez que se obtuvo la animación, se decidió cambiar los parámetros de probabilidad propuestos en el

Ilustración: depositphotos.com




algoritmo mostrado en la sección anterior para analizar los resultados. La Figura 5 muestra la animación obtenida con una probabilidad de entrada mayor que la probabilidad de salida.

Figura 5. Animación obtenida con una probabilidad de entrada  $a=0.7$ , probabilidad de salida  $b=0.3$ , entrada TASEP  $t_1=0.1$  y salida TASEP  $t_2=0.1$ .

Para ver qué sucedió al aumentar la probabilidad de salida y disminuir la probabilidad de entrada, esto es lo que obtuvimos (Figura 6):

Figura 6. Animación obtenida con una probabilidad de entrada  $a=0.2$ , probabilidad de salida  $b=0.8$ , entrada TASEP  $t_1=0.001$  y salida TASEP  $t_2=0.6$ , iteraciones requeridas  $\mu=5$ .

En la Figura 5, que tiene una alta probabilidad de entrada y una baja probabilidad de salida, el tráfico en el microtúbulo fluctúa más en comparación con una alta probabilidad de salida

y una baja probabilidad de entrada, como se muestra en la Figura 6. Se puede notar que existe una gran diferencia entre esos dos resultados, con algunas variaciones en los parámetros, lo que significa que, con base en este algoritmo, no sólo podríamos estudiar el movimiento de las proteínas motoras, sino también estudiar el tráfico en las ciudades y diferentes sistemas en autómatas celulares. 

**Referencias**

Chowdhury, Debashish, Andreas Schadschneider y Katsuhiro Nishinari (2005). "Physics of transport and traffic phenomena in biology: from molecular motors and cells to organisms", en *Physics of Life Reviews*.

Hancock, William, O. (2014). "Bidirectional cargo transport: moving beyond tug of war", en *Department of Biomedical Engineering, Pennsylvania State University*. EUA: University Park, Pennsylvania.

Kolomeisky, Anatoly B. y Michael E. Fisher (2013). "Motor proteins and molecular motors: how to operate machines at the nanoscale" en *Journal of Physics: Condensed Matter*, vol. 25, núm. 46.

— (2007). "Molecular Motors: A Theorist's Perspective", en *Annual Review of Physical Chemistry*, vol. 58, pp. 675–695.

Thomas D., Pollard *et al.* (2017). "Motor Proteins", en *Cell Biology, Philadelphia: Elsevier*, pp. 623-638.

Teimourim, Hamid, Anatoly B. Kolomeisky y Kareem Mehrabiani (2015). "Theoretical analysis of dynamic processes for interacting molecular motors", en *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, vol. 48, núm. 6.



**Carolina Coronado** es licenciada en Ingeniería Biomédica por la Universidad Politécnica de Sinaloa. Ha colaborado en proyectos de salas snoezelen para rehabilitación multisensorial e instrumentación electrónica para detectar radiación, de la Universidad Autónoma de Sinaloa, y de teleepidemiología, de la Agencia Espacial Mexicana. Actualmente cursa la Maestría en Ciencias y Tecnología Biomédicas en el Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica.



**Erika Castro** es Ingeniería en Electrónica y Comunicaciones por la Universidad Veracruzana. Se ha desempeñado en el sector privado y actualmente cursa la Maestría en Ciencias y Tecnología Biomédicas en el Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica en Tonantzintla.