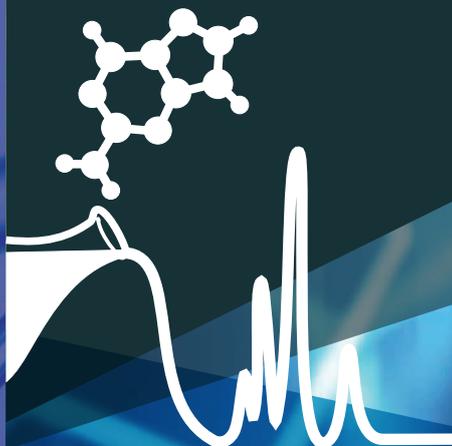


e-book ISBN 978-987-688-210-1



XX Congreso Argentino de Físicoquímica y Química Inorgánica

Néstor M. Correa y Luis A. Otero

Compiladores

16 al 19 de Mayo de 2017

Ciudad de Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina

UniRío
editora

INHIBICION DE LA TRANSICION CONFORMACIONAL TOXICA EN MONOMEROS β -AMILOIDES. UN ESTUDIO DE MODELADO MOLECULAR CON CALCULOS QM/MM Y ANALISIS QTAIM

Gutiérrez Lucas J., Andujar Sebastián A., Baldoni Héctor A., Suvire Fernando D., Enriz Ricardo D.,
Rodríguez Ana M.

Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, IMBIO-SL (CONICET),
Chacabuco 915, 5700 San Luis, Argentina.
amrodri@unsl.edu.ar

Motivación

La proteína β -amiloide (β A), identificada como el agente tóxico principal en la Enfermedad de Alzheimer (EA), pertenece al grupo de las denominadas proteínas amiloidogénicas que poseen como rasgo común el plegamiento anómalo de sus monómeros peptídicos y su posterior oligomerización para formar fibras insolubles con gran contenido conformacional de tipo beta. En un trabajo anterior, utilizando un modelo pentamérico como blanco molecular, diseñamos un peptidomimético que mostró una significativa capacidad moduladora de la agregación β A [1]. Se ha demostrado experimentalmente que oligómeros tan pequeños como son los dímeros están implicados en esta enfermedad por lo cual una estrategia terapéutica alternativa sería bloquear la oligomerización al nivel monomérico. En el presente trabajo se utilizaron simulaciones de Dinámica Molecular (DM), análisis MM/GBSA, cálculos QM/MM y un estudio de QTAIM para identificar las interacciones moleculares del péptido mimético DZK ($N\alpha, N\epsilon$ -Di-Z-L-lysinehydroxysuccinimide ester) con un modelo monomérico β A₄₂ y explorar cómo este compuesto estabiliza el péptido en su forma monomérica y desfavorece su oligomerización.

Resultados y Conclusiones

Las simulaciones de DM (3.6 μ s) de los complejos DZK- β A₄₂ mostraron una gran tendencia a mantener estructuras de *hélice* en las regiones del *core* hidrofóbico y en el C-terminal impidiendo de esta manera la transición conformacional del péptido. La interacción de DZK con el β A₄₂ mantuvo alejados a los residuos Tyr10 y Met35, impidiendo la formación de un conformero tóxico del tipo *hairpin*, responsable de la formación de especies reactivas de oxígeno relacionadas con el estrés oxidativo observado en la EA. El estudio computacional señaló seis residuos (Lys16, Val36, Gly37, Gly38, Val39 y Val40) en la proteína β A₄₂ que interactúan fuertemente con el peptidomimético y permitió realizar una descripción detallada de las múltiples interacciones entre DZK y β A₄₂. Nuestros resultados mostraron que el análisis computacional tiene un rol clave en el estudio de este tipo de enfermedades relacionadas con el auto-ensamblaje de proteínas aberrantes. Particularmente el estudio de QTAIM es muy útil para obtener una descripción precisa de las interacciones moleculares y determinar los grupos funcionales que se podrían modificar para obtener inhibidores más potentes.

Referencias

[1] Barrera Guisasola, E.E. et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 95, 136-152.