

Efecto de la temperatura corporal sobre las conformaciones de GLP-1 y EXENDIN-4 en distintos medios. Modelización mediante Dinámica Molecular.

Silvia N. Monachesi^{1,2}, y M.Cristina. Donnamaria²

1-Doctorando FCE-UNLP,

2-Instituto de Física de Líquidos y Sistemas Biológicos-IFLYSIB-59 N° 789, 1900 La Plata, Argentina, donna@iflysib.unlp.edu.ar

Se estudia el efecto de la temperatura en el Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) y en el Exendin-4 (EX4) en soluciones acuosas (PH neutro,7) y fisiológicas (PH ácido,5,3) considerando el estado de ionización de las hormonas. El interés en ellas radica en sus propiedades gluco-regulatorias, relacionadas con controles de diabetes y obesidad. El GLP-1, proteína de mamíferos, de 30 aminoácidos (AA), tiene más de la mitad de homología con el EX4, que es una proteína de 39 AA, de la saliva del lagarto de Gila. En mamíferos, el EX4 se liga al mismo receptor que el GLP-1, siendo más efectivo que éste en plasma. Para la modelización se usa Dinámica Molecular (DM) que es una poderosa herramienta computacional para el cálculo de propiedades en solución. Se supone que en personas “sanas” la DM en agua simula el comportamiento de las proteínas y en diabéticos la simulación se corresponde con la de solución fisiológica (medio ácido) la que además se trata con una DM de contraiones. Los estados de protonación se calculan con el programa PropKa online. La modelización se realiza a T=309K (36°C) y en condiciones normales de P. La temperatura de 36°C se corresponde con la temperatura corporal. A partir de la desviación cuadrática media (RMSD) de los carbonos alfa, se estudia la convergencia de las dinámicas y su estabilización. Las conformaciones se analizan con el programa ViewerLite. Los resultados permiten inferir: 1) No se puede generalizar a partir de temperatura ambiente (27°C), 2) el Glp-1, pierde rápidamente (450 ps) su conformación en diabéticos, en personas “sanas” la conserva hasta los 2,400 ns y en EX4 en medio ácido la conserva hasta los 3,3 ns. Éste podría ser un porqué de que este compuesto es más efectivo que el GLP-1 en diabéticos. MCD y JRG son Investigadores de CICPBA y de CONICET respectivamente. JRG es Investigador emérito de la UNLP. SNM es doctorando de la FCE-UNLP. Los autores agradecen apoyo de CONICET y UNLP. MCD agradece a la CICPBA subsidio personal de I y D.