

## **HIDRATACIÓN DEL GLP-1 Y DEL EXENDIN-4, EN MEDIOS NEUTROS Y ÁCIDOS MEDIANTE DINÁMICA MOLECULAR**

Silvia N. Monachesi<sup>1</sup>, J.Raul Grigera<sup>2</sup> y M.Cristina  
Donnamaria<sup>1</sup>

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

*2-Centro de Química Inorgánica, Cequinor, 47 y  
115,1900 La Plata, Argentina*

Mediante Dinámica Molecular (DM), paquete GROMACS, se estudian efectos de hidratación del Glucagon like peptide-1(GLP-1) y del Exendin-4 (EX4) en soluciones acuosa (pH neutro) y fisiológica (pH levemente ácido), considerando además el estado de protonación de las proteínas. El interés en estas hormonas radica en sus propiedades gluco-regulatorias, relacionadas con controles de diabetes y obesidad. El GLP-1, hormona de mamíferos, de 30 aminoácidos (aa), presenta más del 50% de homología con el EX4, que es una proteína de 39 aa, presente en la saliva del lagarto de Gila. En mamíferos, el EX4 se liga al mismo receptor que el GLP-1 y a diferencia de éste, tiene mayor tiempo de vida en plasma, siendo más efectivo. Para modelizar los sistemas se utiliza DM, que ha probado ser una poderosa técnica para predecir propiedades de biomoléculas en solución.

Se parte de la suposición de que el medio solvente involucrado en la DM “simula” el entorno de la proteína, considerando además su estado de protonación. La modelización se llevó a cabo en escala de nanosegundos, en condiciones normales de T y P, tanto en solución acuosa como fisiológica. En ambas se utilizó el modelo SPC/E de agua, incorporando además, en solución fisiológica una DM de contraiones (iones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  sustituyendo moléculas de agua). Se utilizan los últimos 2 ns para el análisis de resultados. Mediante la desviación cuadrática media (RMSD) de los carbonos alfa, se verifica la convergencia de las dinámicas y su estabilización. Las conformaciones finales de ambas proteínas forman hélices alfa, tanto en solución acuosa como fisiológica. Los “radios de giro”, que son una medida de la compactación, dan cuenta de la estabilidad de las proteínas. El análisis de formación de puentes hidrogeno en función del tiempo muestra más puentes para el Ex4 en medio ácido. Los resultados aportan indicios interesantes para el estudio comparativo de metodologías para proteínas en distintos medios solventes.

MCD y JRG son miembros de carrera del Investigador de la Comisión de Investigaciones Científicas, Prov. de Bs As-CICPBA-y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas-CONICET- respectivamente. JRG es además, Profesor Emérito de la FCE-UNLP. SNM es doctorando de la FCE-UNLP. Los autores reconocen apoyo de CONICET y UNLP. MCD agradece a la CICPBA subsidio personal de I y D.