

## EVALUACION *IN SILICO* DE NUEVOS COMPUESTOS QUE ESTABILICEN EL $\beta A_{1-42}$ EN CONFORMACION $\alpha$ -HELICE COMO TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

### García Marín Iohanan Daniel

Hernández Rodríguez Maricarmen, Correa-Basurto José, Rosales-Hernández Martha Cecilia

Laboratorio de biofísica y Biocatálisis. Escuela Superior de Medicina.

Plan de San Luis y Díaz Mirón S/N. Colonia Casco de Santo Tomas. CP. 11340.

57296000 ext. 62809.

[danielgarciaesm@gmail.com](mailto:danielgarciaesm@gmail.com)

### INTRODUCCION

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa un problema de salud pública, ya que es la primera causa de demencia senil a nivel mundial afectando cerca 10% de personas mayores de 65 años y a un 50% de personas de 85 años.

Hoy en día existen al menos cinco hipótesis relacionadas con la fisiopatología de la EA que tratan de explicar el desarrollo de la misma, entre ellas la hipótesis amiloide. Lo anterior basado en que, en la mayoría de pacientes con EA existe la presencia de neurofibrillas capaces de producir citotoxicidad en sitios anatómicos del cerebro relacionados al control de las habilidades cognitivas. Dichas neurofibrillas son el producto final de la vía amiloidogénica la cual es un fenómeno fisiopatológico que parte del procesamiento de la proteína precursora de amiloide (PPA), una proteína transmembrana que al ser hidrolizada secuencialmente por la  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa culmina en la liberación de un péptido  $\beta$ -amiloide de 40-42 residuos de aminoácidos en conformación  $\alpha$ -hélice. Sin embargo, solo los péptidos con 42 o 43 residuos serán fibrinógenos debido a la presencia de residuos hidrofóbicos en su extremo C terminal favoreciendo la formación de interacciones hidrofóbicas. El  $\beta A_{1-42}$  en conformación  $\alpha$ -hélice no será propenso a agregarse en forma de oligómeros y fibrillas hasta que exista un cambio conformacional hacia hoja- $\beta$  dependiente de una interacción electrostática entre los residuos ASP23 y LYS28.

Se ha visto por nuestro grupo de trabajo mediante estudios *in silico* que moléculas con una amina terciaria capaz de protonarse a pH fisiológico, y que contengan un anillo aromático a 4 átomos de carbono de distancia, así como cadenas alifáticas capaces de hacer una interacción con Phe19 y Phe20, son capaces de estabilizar al  $\beta A_{1-42}$  en su conformación  $\alpha$ -hélice y así evitar el proceso de agregación.

Sin embargo, se consideró sustituir las cadenas alifáticas en las moléculas anteriores por moléculas con anillos aromáticos, para evaluar si estos podrían establecer interacciones  $\pi$ - $\pi$  con los residuos de Phe19 y Phe20. Así que se empleó el ácido butilbenzoico, ftálico, isoftálico y terftálico; así como otros de cadenas alifáticas como adipico, fumárico, gutárico, maleico, succínico y valproico. Con la adición se podrían potenciar las características de compuestos previamente diseñados aumentando así su afinidad y su actividad anti-agregantes sobre el  $\beta A_{1-42}$ .

De tal forma que se puedan tener compuestos que sean una mejor alternativa terapéutica, ya que hoy en día la primera línea para el tratamiento de la EA son los inhibidores de la acetilcolinesterasa, sin embargo solo generan un efecto beneficioso en la sintomatología de dicha enfermedad. Por lo tanto, la alternativa más prometedora como un tratamiento

eficaz y que a su vez podría implicar menos efectos colaterales es la inhibición de la agregación del  $\beta A_{1-42}$ . Por tal motivo este trabajo fue enfocado en proponer el diseño de nuevas moléculas que posean los farmacoforos necesarios para estabilizar la conformación  $\alpha$ -hélice e impedir la agregación de  $\beta A_{1-42}$

## Metodología

Se seleccionaron dos moléculas de trabajos previos las cuales presentaron mayor afinidad (F3S4) en estudios *in silico* y se sustituyeron los ácidos (Adipico, Butilbenzoico, Ftialico, Fumarico, Glutarico, Isoftialico, Maleico, Succinico, Terftialico y Valproico) en la posición de la amina para formar con ellos un enlace amida, además se evaluaron moléculas con capacidad antifibrinogenica como el resveratrol, curcúmina y F3S4 como control. Posteriormente se realizaron estudios de acoplamiento molecular (docking) con el  $\beta A_{1-42}$  en conformación  $\alpha$ -hélice y  $\beta$ -plegada con código PDB 1Z0Q y 2BEG respectivamente, obtenidos del Protein Data Bank. Además se empleó un conformero intermediario obtenido por estudios de dinámica molecular con estructura de random coil. Los resultados obtenidos para cada ligando serán sujetos a análisis mediante la valoración de la energía libre de unión ( $\Delta G$ ), geometría de unión y una comparación de los resultados obtenidos con Resveratrol, Curcúmina y F3S4.

## Resultados

El  $\Delta G$  obtenido de la interacción del  $\beta A_{1-42}$  con las moléculas diseñadas fue el siguiente; F3S4-Valproico (-9.74), F2S4-Valproico (-9.11), F3S4 (-7.75), F3S4-Adipico(-7.17), F3S4-Terftialico (-6.99), F3S4-butilbenzoico (-6.96), F3S4-Isoftialico (-6.9), F3S4-Ftialico (-6.18), F3S4-succinico (-5.88), F3S4-Fumarico(-5.71), F3S4-Maleico (-5.44), Resveratrol (-5.39) y Curcúmina (-5.02). Todas presentaron mayor afinidad hacia el  $\beta A_{1-42}$  en su conformación  $\alpha$ -hélice, seguido de su conformación  $\beta$ -plegada y por último el intermediario.

En cuanto a la geometría de unión, las moléculas que tenían restos alifáticos disponibles para interactuar (F3S4-valproico y F2S4-valproico), tuvieron la capacidad de interactuar con más residuos, en especial VAL12 con el cual ni F3S4 ni los demás ácidos con grupos carboxilo libres pudieron interactuar. Además, debido a la presencia de la amina terciaria todos fueron capaces de interactuar con ASP23.

## Conclusiones

Con base en los resultados anteriores podemos deducir que las interacciones hidrofóbicas son más importantes que las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , ya que los compuestos con cadenas alifáticas tuvieron mejor  $\Delta G$  que aquellas con anillos aromáticos. Dichos resultados podrían contribuir al diseño de mejores compuestos que eviten la agregación del  $\beta A_{1-42}$ .