



Análisis teórico del acoplamiento molecular entre la fenilalanina hidroxilasa y su ligando natural L-fenilalanina.

Lucia J. Peña Ortiz,¹ Norma A. Caballero Concha,¹ F. J. Meléndez B.² Ramsés E. Ramírez G.²

¹ Carrera de Biotecnología, Escuela de Biología, Universidad Autónoma de Puebla, Ciudad Universitaria, Puebla, Puebla, México.

²Laboratorio de Química Teórica, Centro de Investigación, Dpto. de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla, México.

lucy_p03@outlook.com

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad metabólica de origen genético caracterizada por mutaciones en el gen que codifica para la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). La pérdida de la actividad catalítica de PAH resulta en un incremento de las concentraciones del aminoácido L-fenilalanina (L-Phe) en todos los fluidos fisiológicos, caracterizado a través de una acumulación neurotóxica^[1]. Actualmente, se ha identificado un grupo de moléculas conocidas como chaperonas farmacológicas que tienen la capacidad de corregir los defectos de la estabilidad cinética y conformacional de PAH a causa de mutaciones sentido específicas dentro su estructura ^[2]. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es proponer un mecanismo que se relacione directamente con el estudio de actividad catalítica de PAH y, al mismo tiempo, analizar la magnitud de implicación de diferentes mutaciones sentido específicas dentro de su estructura.

Con ayuda de *GaussView* se construyeron las estructuras moleculares de partida del aminoácido L-Phe y de tres chaperonas farmacológicas: Tetrahidrobiopterina (BH4), Componente III y Componente IV. Como siguiente paso, cada una de estas estructuras se optimizaron con Gaussian 09 usando los métodos B3LYP y MP2 con las funciones de bases 6-31G** y 6-311+g** como una primera aproximación. El cálculo de frecuencias garantizó obtener los mínimos globales siendo todas positivas y se integraron al sitio activo de la subunidad monomérica de una PAHmutante (código PDB 1TDW) y una PAHwildtype (código PDB 2PAH). Finalmente, los complejos resultantes se estudiaron en Autodock Vina para analizar el acoplamiento molecular y evaluar la diferencia en la afinidad de enlace (ΔG) de los 8 complejos resultantes.

[1] Desviat LR, Aguado C, Erlandsen H, Pey AL, Ga A, Koch R, et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States (PNAS). 2004; 101(48):16903–8

[2] Agudo, C. (2008). Investigación en terapias específicas de mutación en enfermedades metabólicas hereditarias. Respuesta a cofactores y terapia antisentido. Tesis doctoral, Facultad de Ciencias, Departamento de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.