



## DINÁMICA MOLECULAR DEL RECEPTOR DE LA INSULINA EN LA ESCALA DE TIEMPO DE MICROSEGUNDOS

Ana Carmen Estrada Real<sup>1</sup>, Víctor Daniel Domínguez Soria<sup>2</sup>, Selene Velasco Ruiz<sup>1</sup>, Julio César González Torres<sup>1</sup>, Óscar N. Ventura Pérez<sup>3</sup>, Aline Katz Wisel<sup>3</sup> y Óscar Olvera Neria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área de Física Atómica Molecular Aplicada (FAMA), CBI, UAM-A, CDMX, 02200, México.

<sup>2</sup>Área de Química Aplicada, CBI, UAM-A, CDMX, 02200, México.

<sup>3</sup>Facultad de Química, UdelaR, Avda. Gral Flores 2124, CC1157, 11800 Montevideo, Uruguay.

e-mail: acarmen.ereal@gmail.com

La diabetes mellitus la padecen alrededor de 10.6 millones de personas en México, provocando más de 87,000 muertes al año [1]. La insulina mantiene la concentración de la glucosa en la sangre, pero solamente inicia sus acciones biológicas cuando se une al receptor de insulina localizado en la membrana celular.

El receptor de la insulina presenta dos sitios importantes de unión con la insulina llamados sitio 1 y sitio 2. El sitio 1 está formado por el dominio L1 y el  $\alpha$ CT, y el segundo sitio está formado por los dominios F1 y F2. En particular, la región C terminal de la cadena B de la insulina parece acoplarse bien con el  $\alpha$ CT peptídico del receptor [2].

Debido a que los cambios estructurales que experimenta el receptor cuando interactúa con la insulina no se conocen, actualmente hay varias hipótesis de cómo ocurre esta interacción. El primer paso es conocer la dinámica molecular del ectodominio del receptor, zona exterior a la célula, para conocer su comportamiento conformacional.

Para la simulación se utilizó el programa ACEMD que emplea GPUs. El ectodominio del receptor modelado tiene 1,786 residuos, solvatado con 80,350 moléculas de agua, dando un total de 268,356 átomos en todo el sistema, incluyendo los iones de NaCl (150 mM) para imitar el ambiente extracelular. El tiempo de equilibrio del sistema fue de 200 ns y posteriormente se realizó una dinámica de 1000 ns usando un ensamble NVT a 310 K y con condiciones de frontera periódicas. Las trayectorias se analizaron con MDAnalysis para determinar las zonas más flexibles del ectodominio y con el programa MSMBuilder para caracterizar las conformaciones más estables que presenta el receptor.

[1] Diabetes en México <http://www.forbes.com.mx/diabetes-mexico-cuesta-3872-mdd/> (accessed July 29, 2016).

[2] Vashisth H. Membranes 2014, 4, 730-746.