



EFFECTOS ELECTROSTÁTICOS DE LA MUTACIÓN R24G SOBRE LA ESTABILIDAD Y DINÁMICA DE MODELOS DE PROTOFIBRILLAS DE AL.

Gilberto Valdés García¹, César Millán Pacheco¹ y Nina Pastor¹
¹Centro de Investigación en Dinámica Celular, IICBA, UAEM; México
gilbertovgx@uaem.mx

La amiloidosis de cadena ligera (AL) es una enfermedad de mal-plegamiento de proteínas caracterizada por la acumulación extracelular de cadenas ligeras (CL) de inmunoglobulinas como agregados insolubles¹. La familia de CLs lambda 6a es muy frecuente en pacientes con AL¹. La proteína de línea germinal (6aJL2) y su mutante puntual de Arg24 por Gly (R24G) se han empleado para el estudio de la fibrillogénesis, dadas sus diferencias en estabilidad y capacidad de formar fibras². El mecanismo de agregación de las proteínas aún no se conoce. A partir de simulaciones de dinámica molecular a altas temperaturas (498K) de 6aJL2 y R24G encontramos intermediarios de desplegamiento con las características mínimas que permitieran su agregación^{3,4}. Uno de éstos fue suficientemente estable para su polimerización en un modelo de fibra dodecamérica con dos isómeros: paralelo y antiparalelo. Ambos modelos de protofibras para 6aJL2 y R24G se simularon por 500ns en agua y NaCl 0.15M a 298K, y permanecieron estables durante la simulación. El isómero paralelo presentó una mayor polarización de su distribución de cargas. La energía total y de interface de las protofibras de 6aJL2 es más baja que las de R24G, sugiriendo una mayor estabilidad. Sin embargo, la mutación R24G incrementa la carga neta negativa de la protofibra favoreciendo su energía de solvatación, lo que compensa las interacciones electrostáticas desfavorables. La pérdida de una carga positiva incrementa la dinámica de las protofibras, lo cual se observa en una mayor torsión y doblez de las fibras de R24G. El apantallamiento de cargas en las protofibras por presencia de sales es muy similar en ambos isómeros de 6aJL2 y no varía con el aumento de la concentración de sales. Sin embargo, variar la concentración de sales para R24G tiene un efecto más notable en el isómero antiparalelo. La pérdida de un aminoácido positivo modifica el potencial electrostático de las protofibras y con ello su dinámica. Además, las condiciones salinas del medio pueden favorecer la formación de un tipo de isómero en las protofibras de R24G, dando cuenta de la variación en morfología de las fibras dependiendo de las condiciones de formación.

Referencias:

- (1) Dispenzieri, A., Gertz, M. A., y Buadi, F. (2012) *Blood Rev.* 26, 137–154.
- (2) Pozo Yauner, L., Ortiz, E., Sánchez, R., et al. (2008) *Prot. Struct. Funct. Genet.* 72, 684–692.
- (3) Richardson, J. S., y Richardson, D. C. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 2754–9.
- (4) Fändrich, M. (2012) *J. Mol. Biol.* 421, 427–440.

Agradecimientos: CONACyT (beca de doctorado 267623, CB-2009-133294 e IFN-231504), Centro Nacional de Supercómputo (IPICYT, San Luis Potosí), Kan Balam (UNAM) y Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS, Puebla).