



## CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTADOS DE PROTONACIÓN DE AMINOÁCIDOS CATALÍTICOS DE $\gamma$ -SECRETASA UTILIZANDO METODOLOGÍAS DE MEDIO CONTINUO Y PH-REMD

Dulce Guzmán<sup>1</sup>, Rodrigo Aguayo<sup>1</sup>, Cecilia Chávez<sup>1</sup>, Laura Domínguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Química, UNAM; México

e-mail: guodulce@gmail.com

$\gamma$ -secretasa (GS) es una aspartil proteasa membranal asociada a la enfermedad de Alzheimer. Es conocido que el pH del medio tiene un importante efecto en la estructura y en la actividad enzimática de las proteínas; esto debido al cambio conformacional ocasionado por el efecto de la variación de los estados de protonación de aminoácidos. Para abordar el estudio de la influencia de los estados de protonación de GS, es necesario tomar en cuenta los efectos electrostáticos y de polarización considerando la aportación hidrofóbica de la membrana.

En este estudio se llevó a cabo la identificación de los estados de ionización de diferentes aminoácidos cercanos al sitio activo de GS mediante la determinación de su pKa tomando en cuenta los efectos electrostáticos en un medio continuo (agua como disolvente) y calculando el pKa dependiente del grado de inmersión en la membrana mediante un ciclo termodinámico.

Con base en el ciclo termodinámico, la ionización de la especie ácida inmersa en la membrana es equivalente a transferir al aminoácido a la fase acuosa, considerar su ionización y sumergir la especie básica a la posición original. Para lo cual se utilizan los potenciales de fuerza media (*PMF*) de las especies ácida y básica solvatadas en agua y en la posición con respecto a la membrana.

Además del estudio descrito en medio continuo, se considera también el estudio de los estados de ionización en un medio explícito utilizando la metodología de de pH-REMD (*replica exchange molecular dynamics simulations along the pH-dimension*) exclusivamente para los aspárticos catalíticos de GS.

### Referencias

- (1) Sun, L.; Zhao, L.; Yang, G.; Yan, C.; Zhou, R.; Zhou, X.; Xie, T.; Zhao, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, *112* (19), 6003–6008.
- (2) MacCallum, J. L.; Bennett, W. F. D.; Tieleman, D. P. *Biophys. J.* **2008**, *94* (9), 3393–3404.
- (3) Swails, J. M.; York, D. M.; Roitberg, A. E. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10* (3), 1341–1352.