



CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y DINÁMICA DE LA ENZIMA γ -SECRETASA, RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Rodrigo Aguayo-Ortiz¹, Cecilia Chávez García¹, Laura Domínguez Dueñas¹

¹Departamento de Físicoquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México; México

e-mail: rodaguayo@comunidad.unam.mx

La enfermedad de Alzheimer está relacionada con la acumulación de agregados tóxicos de la proteína β -amiloide ($A\beta$) en el cerebro. El mecanismo de generación de $A\beta$ involucra el procesamiento proteolítico secuencial de la proteína precursora amiloide (APP) mediante el complejo proteico γ -secretasa. Dado que la γ -secretasa no es una enzima precisa, normalmente produce diferentes isoformas del péptido $A\beta$. La isoforma más común es $A\beta_{40}$ (el péptido $A\beta$ de 40 aminoácidos); sin embargo, también se generan en menor proporción $A\beta_{38}$ y $A\beta_{42}$, siendo esta última la isoforma más tóxica.¹

La γ -secretasa consiste de cuatro componentes: PS1, NCT, PEN-2 y APH-1; siendo el más importante la subunidad catalítica Presenilina (PS1). La PS1 es una aspartil proteasa que contiene nueve hélices transmembranales cuyos dos residuos de aspartato catalíticos se encuentran en la sexta (TM6) y séptima hélice (TM7) transmembranal. Por otra parte, las subunidades PEN-2 y APH1 se encuentran involucradas en la maduración y estabilización; mientras que nicastrina (NCT) es la responsable del reclutamiento de sustrato.^{2,3}

En este trabajo se realizó un estudio estructural de la proteína empleando herramientas de dinámica molecular de todos los átomos (*all-atoms*, AA) y grano grueso (*coarse-grained*, CG). El primer estudio permitió comprender el comportamiento de las hélices transmembranales y de los aminoácidos que se encuentran expuestos a la membrana. Por otra parte, los estudios con CG permitieron determinar el mecanismo de activación de la enzima así como explicar el movimiento de la estructura observado en estudios experimentales. Esta información será de gran utilidad para el desarrollo de nuevos tratamientos contra esta enfermedad.

- (1) Mucke, L. Neuroscience: Alzheimer's Disease. *Nature* **2009**, 461 (7266), 895–897.
- (2) Bai, X.; Yan, C.; Yang, G.; Lu, P.; Ma, D.; Sun, L.; Zhou, R.; Scheres, S. H. W.; Shi, Y. An Atomic Structure of Human γ -Secretase. *Nature* **2015**, 525 (7568), 212–217.
- (3) Chavez-Gutierrez, L.; Tolia, A.; Maes, E.; Li, T.; Wong, P. C.; De Strooper, B. Glu332 in the Nicastrin Ectodomain Is Essential for γ -Secretase Complex Maturation but Not for Its Activity. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283 (29), 20096–20105.