



# VII Encuentro Argentino de Materia Blanda

## Inserción de péptidos sensibles al pH en membranas lipídicas – Un estudio basado en Teoría Molecular

Chiarpotti, M. Vanina<sup>1,2</sup>, Longo, S. Gabriel<sup>3</sup>, Del Pópolo, Mario G.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Interdisciplinario de Ciencias Básicas (ICB), CONICET UNCUYO, Mendoza, Argentina.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

<sup>3</sup> Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), UNLP-CONICET, La Plata, Argentina.

vani.chiarpotti@gmail.com

El desarrollo de tejidos tumorales es acompañado por acidosis del medio extracelular. Numerosos experimentos han demostrado que el pH es particularmente bajo en las proximidades de la membrana de células tumorales. El contraste de acidez entre tejidos enfermos y tejidos sanos ofrece así la posibilidad de desarrollar marcadores químicos sensibles al pH que permitan identificar y tratar tumores. En particular, los péptidos que poseen aminoácidos sensibles al pH pueden ser utilizados como vehículos para introducir agentes terapéuticos y de contraste en células cancerosas. En principio, el transporte de estos péptidos a través de la membrana celular puede ser impulsado por el gradiente de pH entre el medio intracelular y el medio extracelular. En este trabajo presentamos un modelo basado en Teoría Molecular [1] que nos permite estudiar la adsorción e inserción de péptidos sensibles al pH en membranas lipídicas multicomponentes. En particular, nos concentramos en un conjunto de péptidos cíclicos desarrollados por Weerakkody et al. que han demostrado ser efectivos en la identificación y tratamiento de tumores [2]. Péptidos y lípidos se describen mediante un modelo de grano grueso basado en el campo de fuerzas MARTINI. Se plantea un funcional de energía libre cuya minimización conduce a la autoagregación de los lípidos para formar una membrana, y a la distribución espacial de péptidos e iones a través de la interfase lípido/solución. Nuestra metodología tiene en cuenta las interacciones electrostáticas y estéricas, los efectos entrópicos y el equilibrio ácido-base de todas las moléculas titulables. Además, tiene en cuenta la forma, la distribución de carga y las conformaciones tanto de los lípidos como de los péptidos. Como primer paso, caracterizamos el autoensamblado de membranas en función de las interacciones de Van der Waals entre los lípidos. Luego, estudiamos la inserción de distintos aminoácidos en la membrana, y la manera en que responden a parámetros externos, como el cambio de pH y la concentración de sal. Esto nos permite parametrizar las interacciones lípido-aminoácido. Finalmente, estudiamos la adsorción e inserción del péptido cíclico c[R4W5C] en función del pH de la solución. Los resultados son presentados en términos de: i) potenciales de fuerza media que describen la interacción efectiva entre los péptidos y la membrana; ii) el grado de protonación de los aminoácidos a medida que el péptido se aproxima y se inserta en la membrana. Resultados preliminares permiten poner a prueba el mecanismo de inserción de c[R4W5C] en membranas que ha sido propuesto en base a datos experimentales [2].

[1] Zaldivar G., Vemulapalli S., Udumula V., Conda-Sheridan M., & Tagliazucchi M. Self-Assembled Nanostructures of Peptide Amphiphiles: Charge Regulation by Size Regulation. *J. Phys. Chem. C* 123, 17606–17615 (2019).

[2] Weerakkody D., Moshnikova A., El-Sayed N.S., Adochite R.C., Slaybaugh G., Golijanin J., Tiwari R. K., Andreev O. A., Parang K. & Reshetnyak Y. K., *Scientific Reports*, 6, 31322 (2016).

