



VII Encuentro Argentino de Materia Blanda

Estudio de estructuras supramoleculares de la proteína aldo-ceto reductasa de *Trypanosoma cruzi* mediante simulaciones computacionales

Pablo Trujillo¹, Patricia Garavaglia², Eliana. K. Ascutto³, Carmen Domene^{4,5}

Joaquín Cannata⁶, Gabriela García³, Mónica Pickholz²

¹CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Física de Buenos Aires (IFIBA), ²Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fatała Chaben”- ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” ³Department of Chemistry, University of Bath, 1 South Bldg., Claverton Down, Bath BA27AY, The United Kingdom, ⁴Department of Chemistry, University of Oxford, Oxford OX1 3TA, The United Kingdom, ⁵School of Science and Technology, National University of San Martín (UNSAM), ICIFI and CONICET. Buenos Aires, ⁶IIB-INTECH, UNSAM.

Email del autor presentador: ptrujillo@df.uba.ar

Resumen del trabajo:

La enfermedad de Chagas, causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi*, afecta a un total de 6 millones de personas en los países de América. Particularmente, en la República Argentina alrededor de 1,5 millones de personas se encuentran infectadas y se estima que el 30% de ellos desarrollará con el transcurso del tiempo una enfermedad cardíaca progresiva. Investigaciones recientes sugieren que la enzima aldo-ceto reductasa de *T. cruzi* (*TcAKR*), puede participar en el metabolismo de acción de drogas tripanocidas como el Benznidazol (uno de los medicamentos utilizados para tratar la infección por *T. cruzi*) (1) y la β -lapachona (2). Por otra parte, estudios cinéticos experimentales demostraron que la *TcAKR* presenta actividad como aldo-ceto reductasa con una cinética tipo michaeliana (hiperbólica) y actividad como quinona óxido reductasa con una cinética sigmoidea. En concordancia con la cinética sigmoidea, distintas técnicas indican que la *TcAKR* se encuentra como monómero, dímero y tetrámero (3).

En este trabajo utilizamos herramientas de simulación computacional para elucidar la posible agregación de la enzima *TcAKR*. En particular, mediante extensas simulaciones de Dinámica Molecular de octámeros, tetrámeros, dímeros y monómeros, se determinó que la proteína sería capaz de agregarse en estructuras supramoleculares. Identificamos regiones de afinidad (interacciones específicas) entre monómeros. Además, se evaluó la estabilidad estructural para cada sistema considerando sus valores de RMSD e identificando regiones de mayor movilidad, principalmente los últimos 30 residuos en el C-terminal. Además se estudió la superficie accesible al solvente. Por lo tanto, la capacidad de agregación determinada sería coincidente o explicaría el comportamiento cinético diferencial de la enzima. La agregación afecta tanto la estructura como la dinámica del sistema, lo que sugiere que afectaría también la ligación de potenciales fármacos.

- (1) Garavaglia PA, Laverrière M, Cannata JJ, García GA. *Chemother*, **2016** 22;60(5):2664-70.
- (2) Garavaglia PA, Rubio MF, Laverrière M, Tasso LM, Fichera LE, Cannata JJB, García GA. *Chemother* **2018**;145(9):1251-1259.
- (3) Garavaglia PA, Cannata JJ, Ruiz AM, Maugeri D, Duran R, Galleano M, García GA. *Mol Biochem Parasitol.* **2010**,173, 2, 132-141.





VII Encuentro Argentino de Materia Blanda

