

INFORME BIENAL DE ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN

Tesista: Verde Alejandro Raúl. Físicoquímica. Área IV

Director: Appignanesi Gustavo Adrián. Físicoquímica. Departamento de Química. Universidad Nacional del Sur.

Codirector: Alarcón Laureano Martín. Físicoquímica. Departamento de Química. Universidad Nacional del Sur.

Trascurriendo el segundo año de trabajo de tesis doctoral, “Estudios computacionales de la acción de diversos efectores sobre la bicapa lipídica de membranas biológicas”, las temáticas abordadas y tiempos de ejecución respetan lo detallado en el Plan de Tesis. En principio se continuó con los temas desarrollados en la tesina de grado dirigida por la Dra. Marcela Ana Morini como directora y el Dr. Alarcón Laureano Martín, “Estudios Experimentales y Computacionales de la Interacción de Ácidos Grasos Omega-3 con Membranas Lipídicas”. En este trabajo, mediante simulaciones de dinámica molecular se realizaron estudios dinámicos y estructurales en membranas de dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC), determinando como la incorporación de ácidos grasos esenciales, en particular el ácido docosohexanoico (DHA) a la membrana, modifica diversas propiedades de la misma, en especial su fluidez [1]. Estos resultados alentaron a continuar con esta línea de trabajo, incorporando a las membranas lipídicas otro compuesto esencial como es el colesterol, con el objetivo de aproximarse más a la composición de las membranas de células cerebrales [2,3]. Esto es de gran interés ya que se sabe que los ácidos grasos juegan un papel fundamental en la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson [4,5].

Al mismo tiempo se estudió el efecto de xantonas en las propiedades mecánicas de membranas lipídicas modelo. Las xantonas son metabolitos secundarios de los frutos de la planta mangostán nativa del sudeste de Asia y que es de gran popularidad y de interés científico por sus efectos antibacterial, antimicótico y su rol neuroprotector en la enfermedad de Alzheimer, entre otros [6]. Se estudiaron dos tipos de xantonas funcionalizadas en dos tipos de membranas lipídicas compuestas por diferentes lípidos, dimiristoil-fosfatidilcolina (DMPC) y DPPC los cuales difieren en la longitud de la cadena hidrocarbonada del lípido. Estos estudios revelaron que las propiedades de membrana más afectadas son las mecánicas y no así las termodinámicas, independientemente del tipo de xantona. Estos resultados se han enviado recientemente para su publicación [7].

Por otra parte, en colaboración con el grupo de trabajo del Dr. Anibal Disalvo, se está trabajando en la hidratación de diferentes membranas lipídicas modelo: Se ha sugerido que el agua en regiones confinadas presenta propiedades diferentes de agua bulk. En este contexto, sería de esperar que los lípidos en los estados gel y fluido presentaran distintos entornos locales o diferentes patrones para la organización del agua. Disalvo et al. [8] proponen la presencia de bolsillos o defectos en las bicapas lipídicas de agua para explicar la inserción de aminoácidos y de péptidos cargados y polares en membranas. Estamos estudiando el agua de hidratación en membranas compuestas por lípidos con sus cadenas hidrocarbonadas insaturadas, contrastando con estudios también propios de membranas con presencia de grupos éter, sin carbonilos, los cuales constituyen centros de hidratación fundamentales en las bicapas lipídicas.

Por último, dada la importancia del agua como constituyente fundamental de los sistemas biológicos en general y de membranas lipídicas en particular, se están realizando estudios de estructura de agua, tanto en el régimen de líquido normal como sobreenfriado o vítreo (dado que el agua de hidratación o nanoconfinada suele presentar, en ciertos contextos, reminiscencias al comportamiento vítreo) [9]. Para ello se utilizan distintos modelos de agua líquida (SPC/E, TIP4P-2005 y TIP5P) y se relacionan aspectos estructurales (diversos índices de estructura, incluyendo propuestas originales de nuestro grupo) con la propensión dinámica de las moléculas de agua.

Referencias:

1. Alejandro Verde, Maria Belen Sierra, Laureano Martin Alarcon, Viviana Isabel Pedroni, Gustavo Appignanesi, Marcela Morini. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2018 217, 12.
2. Docosahexaenoic Acid. *Alternative Medicine Review* 2009; 14: 391-9.
3. Singh M.. *Indian J Pediatr* 2005, 72: 239-42
4. R.C. Valentine, D.L. Valentine. *Progress in Lipid Research* 2004, 43, 383–402.
5. Giuseppe Vitiello, Sara Di Marino, Anna Maria D'Ursi, and Gerardino D'Errico, *Langmuir* 2013, 29, 14239–14245.
6. Wang, M.; Zhang, K.; Gu, Q.; Bi, X.; Wang, J. *Chinese Journal of Natural Medicines* 2017, 15(2), 0081–0093.
7. Alejandro Verde, Maria Belen Sierra, Laureano Martin Alarcon, Viviana Isabel Pedroni, Gustavo Appignanesi, Marcela Morini. Artículo enviado para su publicación. *Chemistry and Physics of Lipids* 2018.
8. E. A. Disalvo and M. A. Frias. *Langmuir* 2013, 29, 6969–6974.
9. L.M. Alarcón, J. A. Rodríguez Fris, M. A. Morini, M. B. Sierra, S. A. Accordino, J. M. Montes de Oca, V. I. Pedroni and G. A. Appignanesi, "Hydration and nanoconfined water: some insights from computer simulations", in "Membrane Hydration", Editor: E. A. Disalvo, Springer Verlag, Berlin (2015) ISBN: 978-3-319-19059-4.