

# ESTUDIO COMPUTACIONAL DE GLICOSILACIÓN Y FOSFORILACIÓN DE PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN PROCESOS NEURODEGENERATIVOS

L. I. Mosquera<sup>1</sup>, C. H. Borca<sup>1</sup>, J. Rengifo<sup>2</sup> y C. A. Arango<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Químicas, Universidad ICESI

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad ICESI

Calle 18 No. 122-135 Pance - Cali, Colombia

e-mail: laura.mosquera@correo.icesi.edu.co

La enfermedad cerebrovascular es la primera causa de incapacidad física en el mundo y la tercera causa de muerte [1], además genera cuantiosos gastos para los sistemas de salud. Hasta el momento las estrategias farmacológicas para mitigar sus efectos han sido inefectivas. El proceso neurodegenerativo causado por esta enfermedad se relaciona con mecanismos de control de la supervivencia y muerte celular, en los cuales la proteína AKT juega un importante papel [2,3]. Por otra parte, es conocido que la función de muchas proteínas es regulada a través de cambios estructurales inducidos, por ejemplo, por la incorporación de grupos fosfato o N-acetilglucosamina. Respecto al último, se ha encontrado que muchos tipos de estrés celular generan aumentos transitorios de los niveles de glicosilación tipo O-GlcNAc en proteínas y que esta respuesta le permite a las células incrementar sus probabilidades de supervivencia [4]. Este estudio contribuirá a entender cómo la fosforilación o la glicosilación modifican la conformación de la proteína AKT y en consecuencia su función. En él, se presentan simulaciones de dinámica molecular, mediante NAMD/VMD, en las que se exploran los

efectos conformacionales de la glicosilación y fosforilación de los residuos de serina y treonina sobre la estructura base de AKT. La estabilidad de las estructuras proteicas se evalúa mediante la comparación de la energía total del sistema. El modelado computacional de esta proteína y de este tipo de procesos de glicosilación y fosforilación, en residuos de serina y treonina, además de ser un campo nunca antes estudiado a través de dinámica molecular, contribuirán a establecer el mecanismo de acción de la glucosamina sobre la mejoría de esta patología. La simulación computacional, complementada con evidencia experimental, pretende aportar información conducente a evaluar si es posible proponer que la glucosamina puede ser un fármaco capaz de mejorar la función celular en estas patologías.

### **Bibliografía**

- [1] D. L. Kasper, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. McGraw Hill. **2004** pp. 2372 – 2392
- [2] I. GALETIC, et al. "Mechanism of protein kinase B activation by insulin/insulin-like growth factor-1 revealed by specific inhibitors of phosphoinositide 3-kinase--significance for diabetes and cancer", *Pharmacol. Ther.* **1999**, 82(2-3), 409-425.
- [3] E. KANDEL and N. HAY. "The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB", *Exp. Cell. Res.* **1999**, 253(1), 210-229.
- [4] N.E. ZACHARA, et al. "Dynamic O-GlcNAc modification of nucleocytoplasmic proteins in response to stress. A survival response of mammalian cells" *J. Biol. Chem.* **2004**, 279(29), 30133-30142.