

---

MODELAMIENTO MOLECULAR DE LA CONEXINA CX46 PARA IDENTIFICAR  
SITIOS DE UNIÓN A  $Ca^{2+}$  Y A LÍPIDOS

JONATHAN GABRIEL CANAN GÓMEZ  
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA

RESUMEN

Las conexinas corresponden a una familia de proteínas transmembranales. Seis subunidades de conexinas forman un canal iónico llamado "hemicanal" el cual es capaz de comunicar el citoplasma con el medio extracelular. Facilitando el intercambio de iones y moléculas pequeñas (< 1-2 kDa) entre el interior de las células y el espacio extracelular.

La regulación de la apertura de los hemicanales, está determinada por la presencia de cationes divalentes ( $Ca^{2+}$ ) en el medio extracelular, como es el caso del hemicanal de Cx46 que se expresa en las células del cristalino. La Cx46 participa en el mantenimiento de la homeostasis del calcio intracelular y su falta provoca la aparición de cataratas. Por otra parte, estudios han demostrado que el ácido linoleico en bajas concentraciones (0,1  $\mu M$ ) aumenta las corrientes de los hemicanales formados por la Cx46, mientras que a concentraciones altas (100  $\mu M$ ) inhibe la función del canal.

Dado que se desconoce cómo funciona la regulación de la Cx46 mediada por  $Ca^{2+}$  extracelular y por lípidos, se pretende estudiar su estructura y así determinar los sitios de unión a estos ligandos. Para ello se realizó un modelo comparativo de Cx46. Se utilizó un servidor web que buscan los aminoácidos de la proteína, con los cuales el  $Ca^{2+}$  pueda interactuar favorablemente. Además se analizaron en una simulación de dinámica molecular (DM) cómo el  $Ca^{2+}$  se une y/o permea el hemicanal de Cx46. Para estudiar la unión a ácido linoléico se realizó un acoplamiento molecular y a continuación una simulación molecular de DM, para ver cómo interactúa el complejo proteína-ligando.

Se logró obtener los posibles sitios de unión a  $Ca^{2+}$  y ácido linoleico en la estructura de la Cx46, mediante los métodos anteriormente mencionados, donde el  $Ca^{2+}$  interactúa con bucles extracelulares de la Cx46 y el AL con segmentos transmembrana de este.

**Palabras claves:** Conexina 46, ácido linoleico,  $Ca^{2+}$ , cataratas. 8

## ABSTRACT

Connexins are a family of transmembrane proteins. Six subunits of connexins make a ionic channel called "hemichannel" which enable the communication of the cytoplasm with the extracellular medium. Facilitates the exchange of ions and small molecules (<1.2 kDa) between the inside of cells and the extracellular space. The regulation of the opening of hemichannels is determined by extracellular divalent cations ( $\text{Ca}^{2+}$ ), like the connexin 46 (Cx46) that is expressed in cells of the lens. Cx46 is involved in maintaining calcium homeostasis and its absence make activation of cataracts. Moreover, studies have shown that linoleic acid in low concentrations (0,1  $\mu\text{M}$ ) increases the hemichannel voltage formed by Cx46, whereas at high concentration (100  $\mu\text{M}$ ) inhibits the channel function.

Because it is known how it provokes the regulation of Cx46 mediated by extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  and by lipids, we need to study its structure to determine the putative binding sites for these ligands. To this was performed a comparative Cx46 model. We used web servers that search possible amino acids of the protein which could interact with  $\text{Ca}^{2+}$  favorably. Also was analyzed in a molecular dynamics simulation (DM) how the  $\text{Ca}^{2+}$  binds and/or permeates the hemichannel of Cx46. The study for linoleic acid binding, we perform a docking molecular and then a DM simulation for see how interact the protein-ligand complex.

We obtain the putative  $\text{Ca}^{2+}$  and linoleic acid binding sites in the structure of Cx46, using the above methods, where  $\text{Ca}^{2+}$  interacts with the extracellular loops of Cx46 and AL with transmembrane segments of this.

**Keywords:** Connexin 46, linoleic acid,  $\text{Ca}^{2+}$ , cataracts.