

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA SITRIBUCIÓN DEL FLUORÓFORO 7-[(6-BROMOHEXILO9OXI]-2H-CROMENOMA EN UNA BICAPA LIPÍDICA POR DINÁMICA MOLECULAR

**OSVALDO YÁÑEZ OSSES
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

Las cumarinas son una familia de moléculas que exhiben un amplio rango de actividades biológicas y propiedades de emisión de fluorescencia. Los derivados de las cumarinas se pueden utilizar como sondas fluorescentes altamente eficaces para el estudio biofísico de bicapas lipídicas y también como sensores de especies reactivas del oxígeno (ROS) capaces de detectar la peroxidación de lípidos, lo cual es uno de los procesos celulares más graves y degenerativos para la membrana lipídica.

Las técnicas de fluorescencia son herramientas experimentales convenientes para el estudio de estos procesos en la membrana. Con el objetivo de obtener información detallada acerca de la perturbación en la estructura lipídica y la localización de la sonda fluorescente en la membrana, se ha realizado en este trabajo un estudio a nivel atómico mediante el método de dinámica molecular. Específicamente se describe el proceso de inserción y ubicación de las sondas fluorescentes derivadas de cumarinas (1) 3-acetil-7-[(6-bromohexil)oxi]-2H-2-cromenona, (2) 7-[(6-bromohexil)oxi]-4-metil-2H-2-cromenona y (3) etil{7-[(6-bromohexil)oxi]-2-oxo-2H-2-cromen-4-il}acetato en una bicapa lipídica de 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC) completamente hidratada y se proporciona información detallada acerca de la ubicación de las mismas.

A partir de los resultados obtenidos en dinámica molecular, ha sido posible determinar la posición de estas bromo-cumarinas, las cuales se localizan en la región de las cadenas carbonadas de los fosfolípidos, o en una zona más cercana de la superficie de la membrana. El grupo 6-bromohexiloxi se localiza en la matriz hidrofóbica de POPC y el grupo cumarina se encuentra interactuando cerca de la parte polar de la membrana. Las trayectorias obtenidas muestran que los tres compuestos se incluyen espontáneamente en la membrana, siendo el compuesto 3 el de mayor grado de inclusión. Además se observó cambios considerables en la estructura y conformación de la membrana POPC en presencia de estos compuestos.

Palabras claves: Cumarinas, Sondas Fluorescentes, Membrana, Dinámica Molecular, Parametrización.

ABSTRACT

Coumarins are a family of molecules that exhibit a wide range of biological activities and fluorescence emission properties. Coumarins derivatives can be used as highly efficient fluorescent probes for studying lipid bilayers biophysical and also as sensors reactive oxygen species (ROS) capable of detecting the lipid peroxidation, which is one of the most important cellular processes and degenerative to the lipid membrane.

Fluorescence techniques are useful experimental tool for the study of these type of processes in the membrane. In order to obtain detailed information about the disturbance in the lipid structure and the localization of the fluorescent probe on the membrane, this study was carried out at atomic level by the method of molecular dynamics. Specifically, it is describing the process of insertion and placement of the probes derived fluorescent coumarins (bromo-coumarins) 3-acetyl-7-[(6-bromohexyl) oxy]-2H-2-chromenone (compound 1), 7 - [(6-bromohexyl) oxy]-4-methyl-2H-2-chromenone (compound 2) and ethyl {7 - [(6-bromohexyl) oxy]-2-oxo-2H-2-chromen-4-yl} acetate (compound 3) in a lipid bilayer of 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC) fully hydrated and provides detailed information about the location from the probes.

The results obtained from molecular dynamics were determined by these three bromo-coumarins which are located in the region of the carbon chains of the phospholipids, or in a zone nearest the surface of the membrane. The 6-bromohexyloxy group is located in the hydrophobic matrix of POPC and the coumarin groups are interacting near to the polar action of the membrane. The trajectories obtained show that all three compounds are included in the membrane spontaneously; however the compound number 3 show the highest level of inclusion. In addition, it was observed significant changes in the structure and conformation of POPC membrane in the presence of these compounds

Keywords: Coumarins, Fluorescent probe, Membrane, Molecular dynamics, Parametrization.