

Identificación y caracterización *in silico* de la zona de interacción entre el péptido beta-amiloide y compuestos derivados del naftaleno

In silico identification and characterization of the interaction sites between compounds derivate from naphthalene and beta-amyloid peptide

Alberto Bencomo-Martínez, Marquiza Sablón-Carrazana, Suchitil Rivera-Marrero, Chryslaine Rodríguez-Tanty, Yoanna María Álvarez-Ginarte* y Amaury Pupo-Meriño.**

Dpto. de Neurodiagnóstico, Centro de Neurociencias de Cuba, Avenida 25, No. 15202 y calle 158, Playa, La Habana, Cuba.

*Facultad de Química, Universidad de La Habana, Zapata s/n entre calles G y Carlitos Aguirre, El Vedado, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. **Centro de Inmunología Molecular, Calle 15 y calle 216, Rpto. Atabey, Playa, La Habana, Cuba. albertobm@cim.sld.cu

Recibido: 17 de marzo de 2012.

Aceptado: 7 de septiembre de 2012.

Palabras clave: Alzheimer, amiloide, Autodock Vina, QSAR, derivados de naftaleno, Rosetta+, modelos computacionales, docking, agregados, placas amiloides, interacción.

Key words: Alzheimer, amyloid, Autodock Vina, QSAR, naphthalene derivatives, Rosetta+, computer modeling, docking, aggregates, amyloid plaques, interaction.

RESUMEN. La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo caracterizado por la acumulación de placas amiloides en el cerebro. Es la principal causa de demencia en los ancianos y no existe ningún tratamiento disponible contra ella. Evidencias recientes sugieren que la agregación del péptido β -amiloide ($A\beta$) desempeña un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad, por lo que el estudio de las interacciones del $A\beta$ con compuestos inhibidores de la agregación a nivel atómico es fundamental para el desarrollo de nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. En este trabajo se utilizaron técnicas de acoplamiento (*Autodock Vina*), para identificar y caracterizar sitios potenciales de interacción del $A\beta$ con dos series de compuestos derivados del naftaleno (CDN) con posible actividad inhibidora de la formación de agregados, una obtenida previamente por métodos QSAR (Quantitative structure–activity relationship) (I) y otra diseñada y sintetizada en el laboratorio (II). Las simulaciones fueron hechas contra las 10 configuraciones de RMN del $A\beta$ tomadas del *Protein Data Bank* (PDB, código 1IYT). Con el objetivo de validar este procedimiento se reprodujo satisfactoriamente la afinidad entre la estructura reportada del $A\beta$ y los pentapéptidos GVVIA y RVVIA. Los resultados sugieren que estos compuestos interactúan preferentemente con los aminoácidos S8 G9 E11-H13 Q15-L17 F19, región que ha sido reportada como crucial en la agregación. Finalmente, se evaluó por *docking* proteína-proteína (*Rosetta+*) el complejo formado por dos péptidos $A\beta$. Todos estos estudios sugieren que los CDN y los pentapéptidos su unen al $A\beta$ en la misma zona de interacción $A\beta/A\beta$.

ABSTRACT. Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of amyloid plaques in the brain. AD is the leading cause of dementia in the aging population and an effective treatment is still unavailable. Increasing evidence suggests that the aggregation of the small peptide β -amyloid ($A\beta$) plays an important role in the development of disease. Understanding the interactions of $A\beta$ with aggregation inhibitors at an atomic level is essential for the rational development of diagnostic and therapeutic tools. Herein, docking techniques were used (*Autodock vina*) to find and describe potential sites of interaction between $A\beta$ and two sets of naphthalene derivative compounds (NDC), one of these sets was previously evaluated by QSAR (Quantitative structure–activity

relationship) as potential A β aggregation inhibitor and the other synthesized in the laboratory. Docking simulations for each NDC were performed against 10 configurations from a NMR structure of the beta-amyloid peptide, obtained from the Protein Data Bank with code: 1IYT. As a validation step for this procedure, the experimental structure of the complexes formed between A β and the pentapeptides GVVIA or RVVIA was correctly reproduced. According to calculations, these compounds interact preferentially with S8-G9 E11-H13 Q15-L17 F19 amino acid; this region has been reported as crucial for fibril formation. Finally, the complex formed by two A β peptides, as primary step in the aggregation process was calculated by protein-protein docking techniques (Rosetta+). All these studies suggest that NDC and pentapeptides binds to A β at the same A β /A β interaction zone.

INTRODUCCIÓN

La demencia se define como una falla adquirida y progresiva de la función cerebral, que gradualmente produce una incapacidad en las actividades diarias del individuo, así como un deterioro en las funciones cognitivas.¹ La enfermedad de Alzheimer (EA) está considerada como la principal causa de demencia además de ser la cuarta causa de muerte en países desarrollados. Se define como un padecimiento neurodegenerativo del sistema nervioso central y se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones cerebrales superiores.² Una conciencia notable del impacto social de la EA durante la última década ha llevado a realizar grandes esfuerzos en la investigación con el fin de determinar la etiopatogenia, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.³ Sin embargo, la causa de la EA no ha sido aún determinada. Esta enfermedad se caracteriza histopatológicamente por la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro. El componente principal de los ovillos neurofibrilares es la proteína *tau* y de las placas seniles es el péptido β -amiloide (A β), un péptido de 39 a 42 aminoácidos que una vez formado, adquiere una conformación β -plegada.^{1,3} Este plegamiento permite que comience un proceso de agregación que se estabiliza por puentes de hidrógeno hasta formar agregados moleculares intra o extracelulares que llevan al deterioro de las funciones celulares y eventualmente a la muerte celular.⁴ Actualmente, la hipótesis más acertada para la aparición y desarrollo de la enfermedad es precisamente la hipótesis de la cascada del amiloide.² Por ello, dilucidar las interacciones entre el A β y posibles agentes anti-agregantes es fundamental para el desarrollo de nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, además, puede proveer información sobre la formación de las placas amiloides.^{5,6} Una gran variedad de compuestos son reportados con capacidad para retardar o inhibir la formación de estos agregados *in vitro* y/o *in vivo*, ejemplo de estos son los fármacos: ácido rosemarínico y tánico y los compuestos derivados del naftaleno (CDN) 4,4'-dianilino-1,1'-binaftil-5,5'-disulfonato y el 1-anilino-naftaleno-8-sulfonato.^{7,8} También se conoce a raíz de estudios epidemiológicos,⁹⁻¹² en los cuales se relaciona el empleo de fármacos antiinflamatorios no-esteroidales con la reducción del riesgo relativo de padecer la EA, que han surgido diferentes investigaciones en la búsqueda de moléculas, con estructuras similares a estos compuestos, para ser empleados como diagnosticadores o fármacos para el tratamiento de esta enfermedad. Existen evidencias de la afinidad de los derivados del naftaleno por las estructuras moleculares anteriormente mencionadas^{13,14} y algunos de ellos fueron marcados con ¹⁸F para este fin (Fig. 1).¹⁵⁻¹⁸

El objetivo del presente trabajo fue identificar y caracterizar la zona de interacción potencial entre el A β y dos series de CDN con posible capacidad inhibidora de la agregación del amiloide, con el empleo de técnicas de *docking* proteína-ligando. Una de estas series se obtuvo por técnicas QSAR (Quantitative structure–activity relationship) (I)¹⁹ y la otra diseñada y sintetizada en el laboratorio (II) por los autores.^{20,21} También fue de interés, predecir el complejo formado por dos péptido A β a través del *docking* proteína-proteína (*Rosetta+*). Todos estos estudios sugieren que los CDN y los

pentapéptidos se unen al A β en la misma zona de interacción A β /A β , considerada como esencial en la formación de agregados.^{22,23}

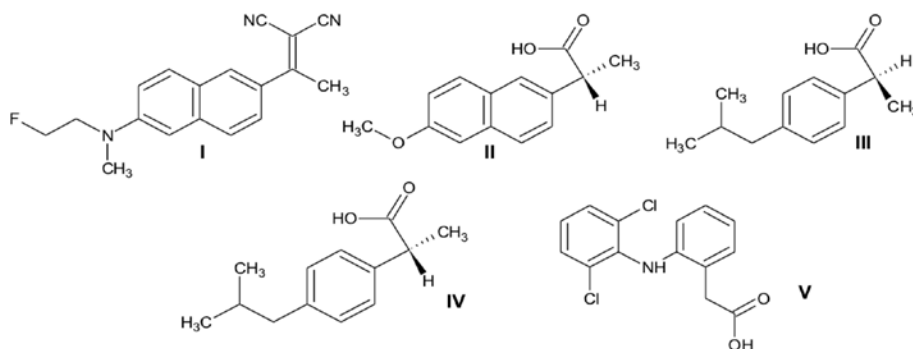


Fig. 1. Estructura química de compuestos afines a placas β -amiloideas. **I:** 2-(1-{6-[(2-[18 F]fluoretil)(metil)amino]-2-naftil}etilen)malononitrilo (18 FDDNP, marcador radioactivo). **II:** (S)-naproxeno; **III:** (R)-ibuprofeno; **IV:** (S)-ibuprofeno; **V:** diclofenaco (antiinflamatorios no esteroideos).⁹⁻¹²

PARTE EXPERIMENTAL

Metodología Computacional

Las configuraciones del A β se tomaron del *Protein Data Bank* (PDB, código 1IYT).²⁴ Las simulaciones de *docking* proteína-ligando se realizaron con el programa *Autodock Vina* (*Vina*).²⁵ Para ello, se confeccionó un fichero de configuración principal con los datos para el cálculo. Cada fichero contenía una de las diez configuraciones existentes en el PDB para el A β_{1-42} y se consideró a todos sus aminoácidos como rígidos. Se utilizaron todos los parámetros estándares para el cálculo. Los ficheros estructurales (extensión: *pdibt*) del ligando y la proteína, se crearon con el programa *Autodock Tools*²⁶ y se dejaron todos los enlaces del ligando flexibles. Se confeccionó una caja de dimensiones finitas, para cada configuración, cuyas dimensiones fueron de 58 Å x 42 Å x 42 Å, aproximadamente. Así, cada ligando podía moverse libremente por toda la superficie del A β .

Para el cálculo del *docking* proteína-proteína se utilizó el programa *Rosetta+* y dos moléculas del amiloide. Una de estas cadenas se mantuvo rígida, mientras que con la otra se permitió que, tanto su esqueleto carbonado como las cadenas laterales de los aminoácidos, fueran flexibles. A continuación, se realizaron los procedimientos estándares.^{27,28} Primero un *docking* a ciegas para obtener una estructura de mínima energía y finalmente con ella de referencia, se llevaron a cabo perturbaciones al sistema con el fin de evaluar la estabilidad y obtener la estructura final del complejo A β /A β .

Para la visualización y determinación de las zonas de interacción entre los aminoácidos que conforman el A β_{1-42} y todos los compuestos evaluados se utilizaron los visualizadores moleculares (*Pymol* y *Chimera*).^{29,30}

El procesamiento automático de todos los cálculos se realizó en un clúster de 10 computadoras (30 CPU) con Linux como sistema operativo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Muchas han sido las publicaciones en que se ha descrito el uso de agentes que inhiban la formación de las placas amiloides para la prevención de la EA.^{4-7,22,23} Actualmente, la evaluación de moléculas pequeñas como posibles inhibidores *in vitro* de la agregación del A β centra la atención de la comunidad científica debido a la facilidad de su síntesis química. Dentro de estos grupos de compuestos se destacan los polifenoles y los compuestos derivados del naftaleno.⁵

El estudio propuesto se llevó a cabo con la utilización del péptido amiloide de 42 aminoácidos como receptor (Fig. 2), el cual ha sido identificado como el fragmento más amiloidogénico de la proteína precursora del amiloide (APP).^{3, 22}

Los cálculos de la interacción del péptido amiloide con los ligandos a evaluar se llevaron a cabo con el empleo del programa *Autodock Vina*, que en comparación con los demás programas de *docking* incrementa la velocidad de cálculo hasta en dos órdenes de magnitud y permite obtener resultados más exactos.²⁵

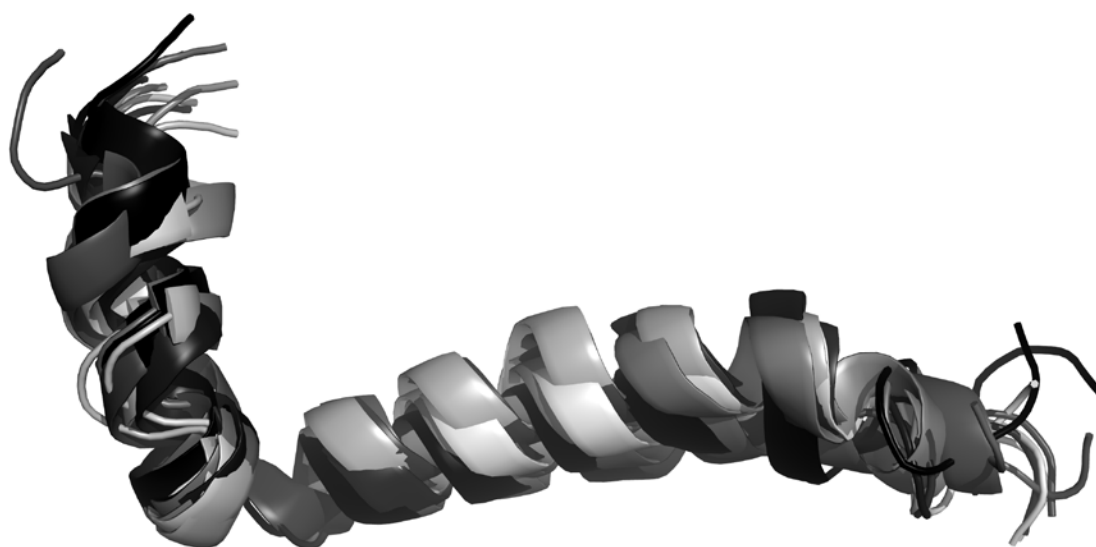


Fig. 2. Estructura tridimensional obtenida por RMN con diez configuraciones del péptido A β ₁₋₄₂, extraído del Protein Data Bank con código PDB: 1IYT.²⁴

Interacción del péptido amiloide con los pentapéptidos GVVIA y RVVIA

La validación del procedimiento desarrollado para este trabajo se realizó a partir del estudio llevado a cabo con la estructura reportada entre el A β y los pentapéptidos GVVIA y RVVIA.²² El primero de los dos péptidos presenta los últimos cinco aminoácidos de la estructura del A β ₁₋₄₂ y en el segundo, se mutó la glicina por la arginina (G por R) para obtener así mayor polaridad en la molécula. Para desarrollar este trabajo, a cada pentapéptido se le realizaron 10 simulaciones con cada una de las 10 configuraciones existentes en el PDB del A β ₁₋₄₂. Se obtuvieron 200 resultados, de los cuales, un 85 % de los casos, indicaban una zona de interacción de estos pentapéptidos con el amiloide comprendida entre los aminoácidos del 7 al 20, específicamente, con D7 G9-H14 V18-F20. Esta zona es equivalente a la reportada (aminoácidos del 8 al 23)²² y presenta una concordancia de un 70 % entre los aminoácidos involucrados en la interacción (Fig. 3), lo cual permite comprobar que el método es válido para la búsqueda virtual de un sitio de interacción entre el péptido β -amiloide y los CDN.

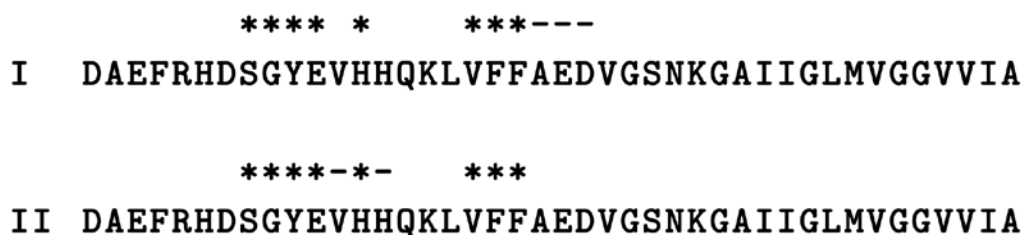


Fig. 3. Zona de interacción de los pentapéptidos GVVIA y RVVIA con el $A\beta_{1-42}$. Las interacciones de los pentapeptidos descritos en la literatura²² y los obtenidos en este estudio se señalan en cada oligopeptido $A\beta_{1-42}$ I y II, respectivamente. Con un asterisco (*) están representados los aminoácidos comunes entre las dos estructuras y con un guión (-) los que son específicos de cada interacción.

Interacción del péptido amiloide con los CDN obtenidos por QSAR (I)

Previo a este trabajo, mediante el uso de técnicas de QSAR, el Grupo de Química Teórica de la Universidad de La Habana obtuvo una serie de compuestos derivados del naftaleno (serie I), los cuales pudieran presentar actividad inhibidora de la agregación del amiloide (Tabla 1).¹⁹

Tabla 1. Compuestos seleccionados (derivados de la molécula de naftaleno), empleados para evaluar la interacción de cada uno con el $A\beta_{1-42}$. Serie I, compuestos obtenidos por técnicas de QSAR¹⁹ y Serie II, compuestos sintetizados en el laboratorio de síntesis del Centro de Neurociencias de Cuba.^{20,21}

Compuestos de la Serie I	Compuestos de la Serie II
1-metoxi-4-[(4-metoxifenil)-tio]-naftaleno	1-(1-naftil)-2,5-pirrolidendiona
1-metoxi-4-[(4-metoxifenil)-sulfonil]-naftaleno	ácido 4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoico
Ácido 2-[(2-hidroxi-1-naftil)amino]benzoico	<i>N</i> -[4-(1-naftilamino)-4-oxobutanol]- β -alanine
Ácido hidroclorehídrico 2-hidroxi-5-[(4-hidroxi-1-naftil)-amino]-benzoico	<i>N</i> ³ , <i>N</i> ^{3'} -etil-1,4-di(<i>N</i> ¹ -1-naftilsuccinamida)
4-(4-hidroxianilina)-1-naftol	<i>N</i> ³ , <i>N</i> ^{3'} -butil-1,4-di(<i>N</i> ¹ -1-naftilsuccinamida)
4-metoxi-3-metilbenzoato-1-yl(4-metoxi-1-naftil)-amina	<i>N</i> ¹ -(2-aminoetil)- <i>N</i> ⁴ -(1-naftil)succinimida
(1-metoxi-2-naftil)-fenilamina	Sal de sodio del ácido (2-{[4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoil]amino}etil)ditiocarbámico
Cloruro 1-hidroxi- <i>N</i> -fenilnaftalen-2-amonio	metil (2-{[4-(1-naftilamino)-4-oxobutanol]amino}etil)ditiocarbamato
4-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-1-naftol	<i>N</i> -[2-(metilamino)etil]- <i>N'</i> -1-naftilsuccinamida
4-fluoro- <i>N</i> -[4-(metiltio)fenyl]naftalen-1-amina	<i>N</i> ¹ -(2-aminobutil)- <i>N</i> ⁴ -(1-naftil)succinimida
4-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxifenil)-1-naftalenamina	
4-metoxi- <i>N</i> -fenil-1-naftalenamina	

4-metilbenzoato-1-yl(4-metoxi-1-1-naftil)amina
 metil-2-[(2-hidroxi-1-naftil)amino]benzoato
N-(4-yodofenil)-1-metoxinaftalen-2-amina
N-(4-metoxi-1-naftil)-*N*-(2-metoxifenil)amina
N-(4-metoxifenil)-4-nitronaftalen-1-amina
 Ácido 4-[(4-hidroxi-1-naftil)amino]benzoico
 Ácido 4-[(4-metoxi-1-naftil)amino]benzoico
N-(5-yodo-2-metoxifenil)-*N*-[(4-metoxi-1-naftil)amina

A partir de estos resultados, se tomaron los 20 compuestos de la Serie I y se le realizó el mismo procedimiento de cálculo que en el caso de acápite anterior. De las 2000 simulaciones efectuadas, se encontró que en un 90 % de los casos estos compuestos interaccionaban con el amiloide por la zona comprendida entre los aminoácidos 8 y 20, específicamente, con los aminoácidos: S8 G9 E11 V12 Q15-L17 F19 F20 (Fig. 4).

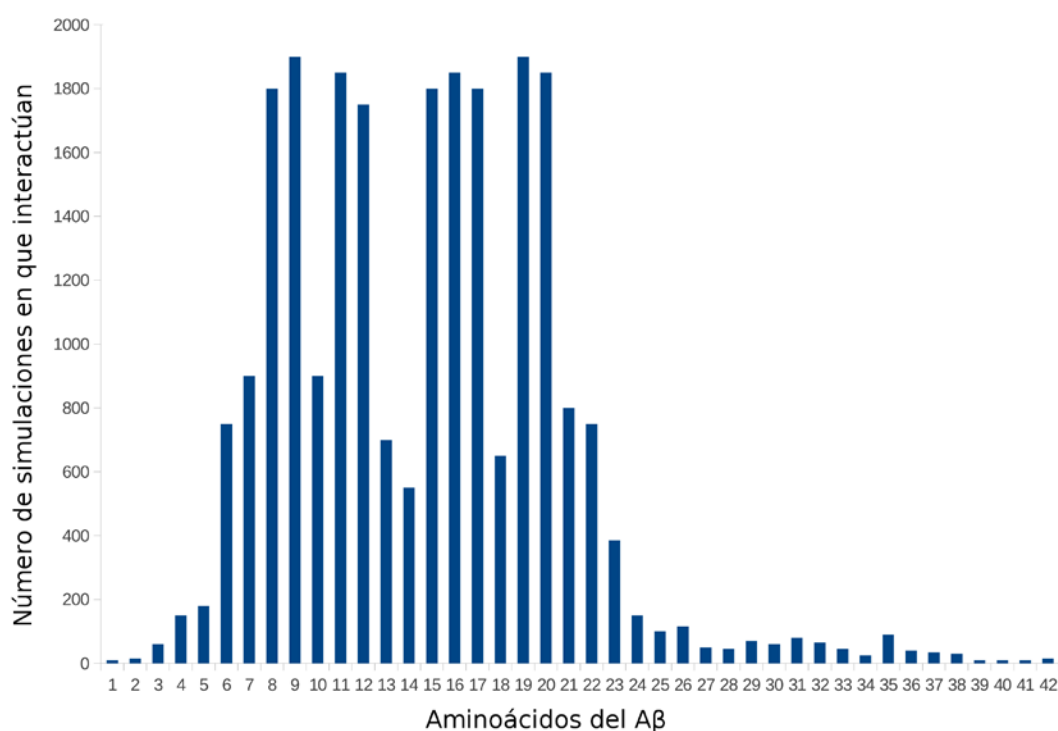


Fig. 4. Cantidad de interacciones de cada aminoácido del péptido $A\beta_{1-42}$, obtenidas a partir de 2000 simulaciones con los compuestos derivados del naftaleno de la Serie I.

La visualización de las zonas de interacción entre los aminoácidos que conforman el $A\beta_{1-42}$ y los derivados de naftaleno (serie I) se realizó con los visualizadores moleculares (*Pymol* y *Chimera*).^{29,30} Para ello, se fijó 5 Å como distancia efectiva de interacción entre los aminoácidos presentes en $A\beta$ y los átomos que conforman los

ligandos. Así, una vez obtenido el sitio de interacción, para cada grupo de moléculas, se superpusieron las zonas y se seleccionó aquella en que los aminoácidos se repetían en el 90 % de los casos (Fig. 5).

De las 10 simulaciones realizadas con la configuración 1 de RMN del amiloide y el CDN 4-metoxi-3-metilbenzoato-1-yl(4-metoxi-1-naftil)amina, se obtuvieron nueve superposiciones estructurales en las cuales la desviación cuadrática media de cada una de ellas con la anterior es de aproximadamente 0,15 Å. Al analizar las características de los aminoácidos se concluyó que existe una fuerte interacción hidrofóbica con los CDN a distancias de 5 Å, y no se observan prácticamente interacciones polares por enlaces de hidrógeno.

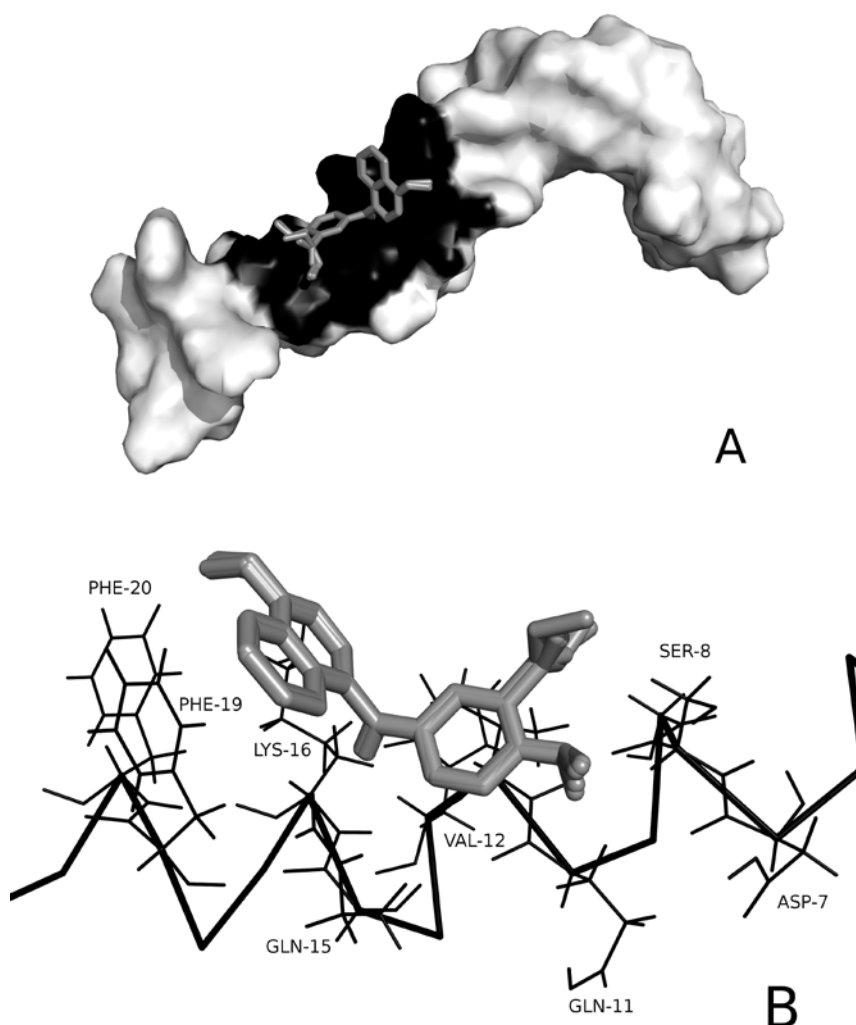


Fig. 5. Zona de interacción entre el $A\beta_{1-42}$ y uno de los compuestos seleccionados del estudio de la serie I, 4-metoxi-3-metilbenzoato-1-yl(4-metoxi-1-naftil)amina. **A:** Zona de interacción en la superficie del $A\beta_{1-42}$ en negro. **B:** Zona de interacción ampliada donde se representan los aminoácidos que interactúan.

Interacción del péptido amiloide con los CDN sintetizados en el laboratorio (serie II)

En el laboratorio de Síntesis del Centro de Neurociencias, se obtuvieron 10 compuestos derivados del naftaleno²⁰ (Tabla 1, serie II) con potencial actividad inhibidora de la formación de agregados moleculares de amiloide en experimentos *in vitro*.

A través de los resultados del *docking* se determinó una zona de interacción equivalente a la anterior, pero con la inclusión de algunos aminoácidos polares. La zona estuvo comprendida entre los aminoácidos 7 al 20, específicamente, con D7-H13 Q15-L17 F19 F20 (Fig. 6).

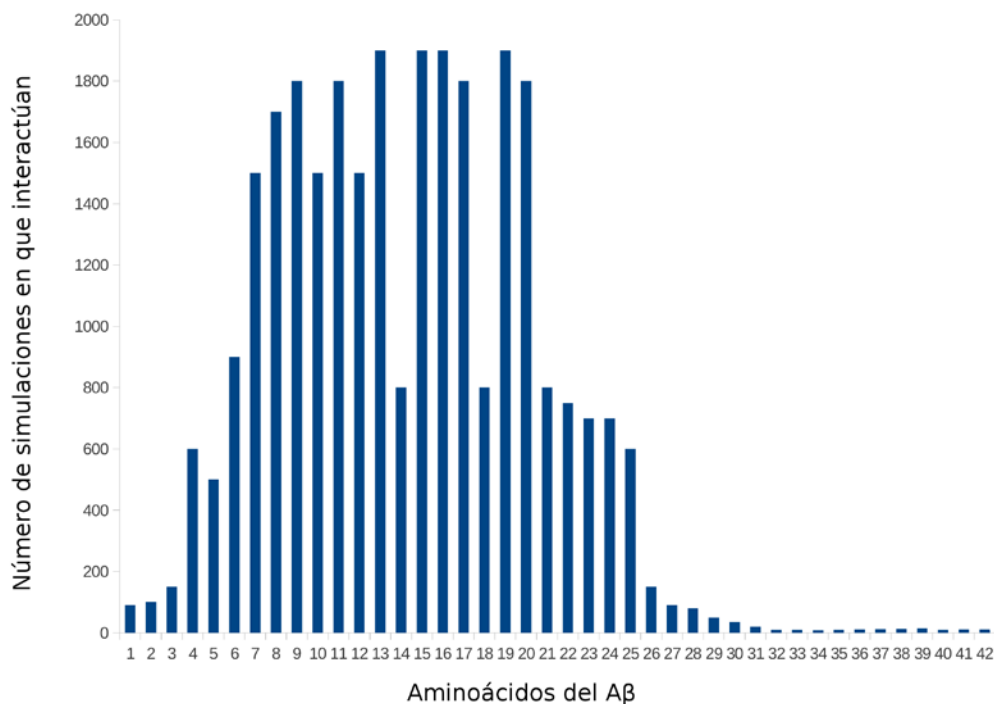


Fig. 6. Cantidad de interacciones de cada aminoácido del péptido $A\beta_{1-42}$, obtenidas a partir de 2000 simulaciones con los compuestos derivados del naftaleno de la Serie II.

La visualización de las zonas de interacción entre los aminoácidos que conforman el $A\beta_{1-42}$ y los derivados de naftaleno (serie II) se realizó con los visualizadores moleculares (*Pymol* y *Chimera*).^{29,30} Se fijó 5 Å como distancia efectiva de interacción entre los aminoácidos presentes en $A\beta$ y los átomos que conforman los ligandos. Una vez obtenido el sitio de interacción, para cada grupo de moléculas, se superpusieron las zonas y se seleccionó aquella en que los aminoácidos se repetían en el 90 % de los casos (Fig. 7).

De las 10 simulaciones realizadas con la configuración 1 de RMN del amiloide se obtuvieron siete superposiciones estructurales, en las cuales la desviación cuadrática media de cada una de ellas con la anterior era de aproximadamente 0,22 Å. Se pudo comprobar que existe una fuerte interacción hidrofóbica entre los aminoácidos y los anillos aromáticos presentes en la estructura de los derivados. Por otra parte, se aprecian interacciones polares debido a la presencia de átomos capaces de formar enlaces por puente de hidrógeno en los derivados de naftaleno (Tabla 2).

Tabla 2. Zona de interacción entre el A β con los pentapéptidos GVVIA y RVVIA y con algunos compuestos de la serie I¹⁹ y II^{20,21}

Compuestos	Series	Zona de interacción con A β
1-metoxi-4-[4-metoxifenil]-tio] naftaleno	I	S8 G9 E11-H13 Q15-L17 F19
1-metoxi-4-[(4-metoxifenil) sulfonil] naftaleno		D7-G9 E11 V12 Q15-L17 F20
Ácido 2-[(2-hidroxi1-naftil)amino]benzoico		S8 Y10-H13 Q15-L17 V 18 F19
Ácido hidroclorehídrico 2-hidroxi-5-[(4-hidroxi-1-naftil)amino]benzoico		D7-G9 E11-H13 Q15-L17 F19
4-(4-hidroxianilina)-1-naftol		S8 E11-H13 Q15-L17 F19 F20
4-metoxi-3-metilbenzoato-1-yl(4-metoxi-1-naftil)amina		D7-G9 E11 V12 Q15-L17 F19 F20
1-(1-naftil)-2,5-pirrolidendiona	II	D7 S8 V12 Q15 K16 F 19 F20
ácido 4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoico		S8-H13 Q15-L17 F19
N-[4-(1-naftilamino)-4-oxobutanol]- β -alanina		S8 V12-H14 V18-F20
N ³ ,N ^{3'} -etil-1,4-di(N ¹ -1-naftilsuccinamida)		D7 S8 E11-H13 Q15 K16 F19
N ³ ,N ^{3'} -butil-1,4-di(N ¹ -1-naftilsuccinamida)		D7 S8 E11-H13 Q15 K16 F19
N ¹ -(2-aminoetil)-N ⁴ -(1-naftil)succinimida		S8 E11-H13 Q15-L17 F20
GVVIA	Pentapéptidos	H6 D7 G9-H14 F19
RVVIA		H6 D7 Y10-H14 V18-F20

Una vez obtenidos los resultados de la interacción del amiloide con cada una de las dos series de compuestos, se concluyó que, de manera general, las zonas de interacción entre el péptido A β ₁₋₄₂ y los CDN es la región comprendida entre los aminoácidos 8 al 20 del péptido, específicamente, con S8 G9 E11-H13 Q15-L17 F19.

Primer paso de la agregación entre dos péptidos amiloides

La simulación del acoplamiento de dos péptidos amiloides, como un primer paso en el proceso de agregación, se realizó a través del programa de *docking* proteína-proteína Rosetta+. De esta forma, se identificó la zona por donde interaccionan estas dos moléculas. Este programa es uno de los más utilizados para las simulaciones de acoplamiento de dos o más macromoléculas.^{27,28} Para el cálculo, se dejó un A β fijo y el otro flexible, tanto su esqueleto carbonado como las cadenas laterales de los aminoácidos. Luego, se hizo un primer *docking* a ciegas, para obtener una estructura de mínima energía (Fig. 8A). A continuación, se realizó un estudio de perturbaciones espaciales (pequeñas variaciones de rotación y traslación en el sistema de coordenadas)

en el sistema y se corroboró que esta estructura era un mínimo global de energía (Fig. 8B). Se seleccionaron 10 estructuras que presentaron las menores energías en este estudio de perturbaciones y a partir de ellas, se determinó la zona por la cual ocurría la interacción $A\beta/A\beta$. De este estudio, se obtuvo la zona comprendida entre los aminoácidos 7 al 24, específicamente, con D7 G9-H14 K16-V18 F20-V24 (señaladas en negro), donde se puede apreciar una interacción mayormente hidrofóbica y una gran equivalencia con las zonas obtenidas anteriormente (Fig. 9).

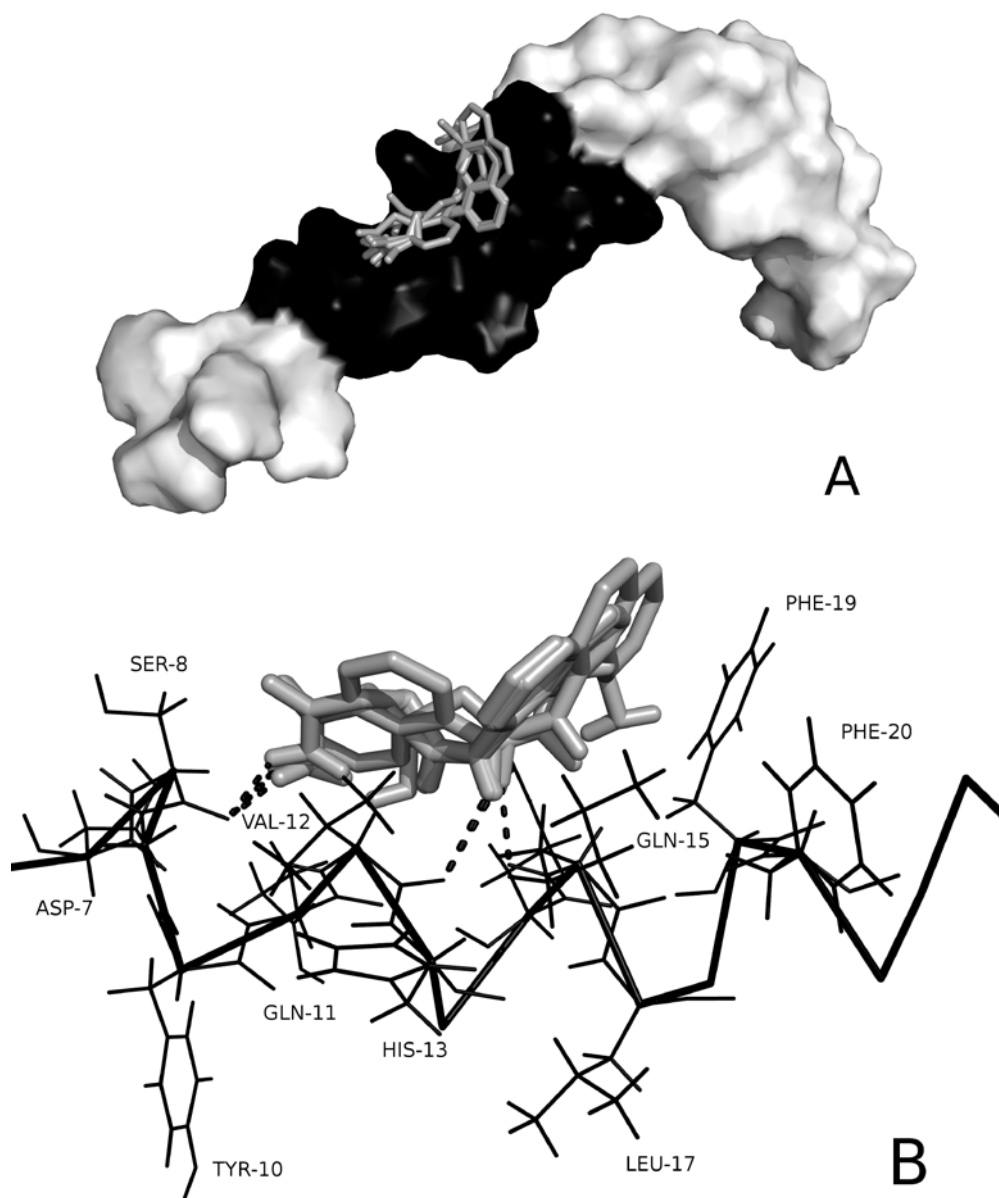
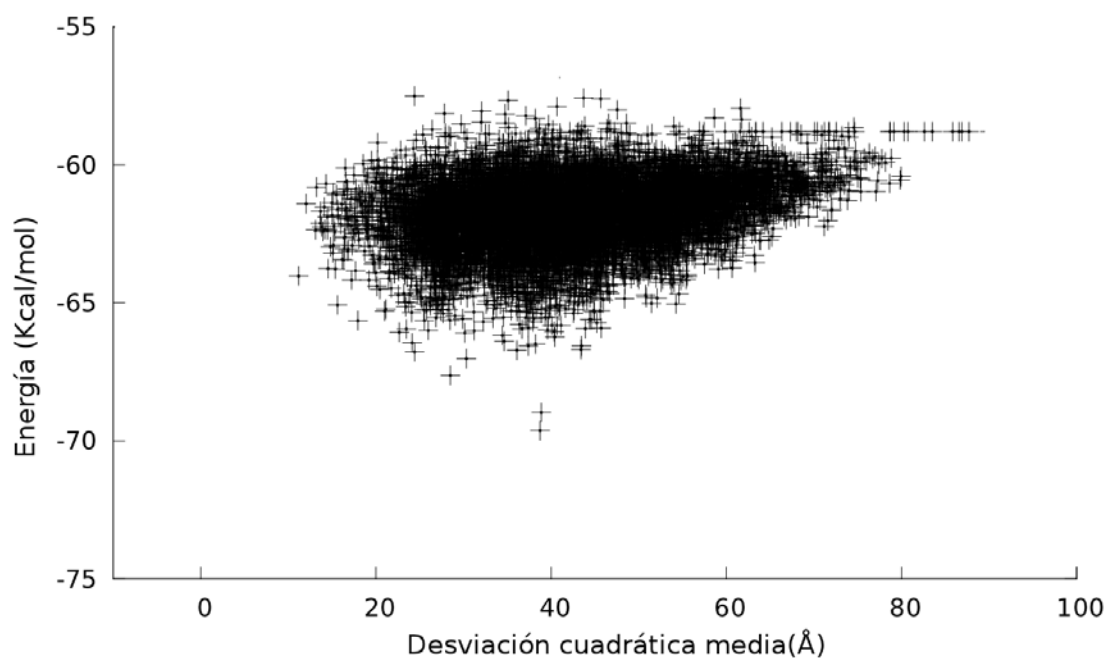
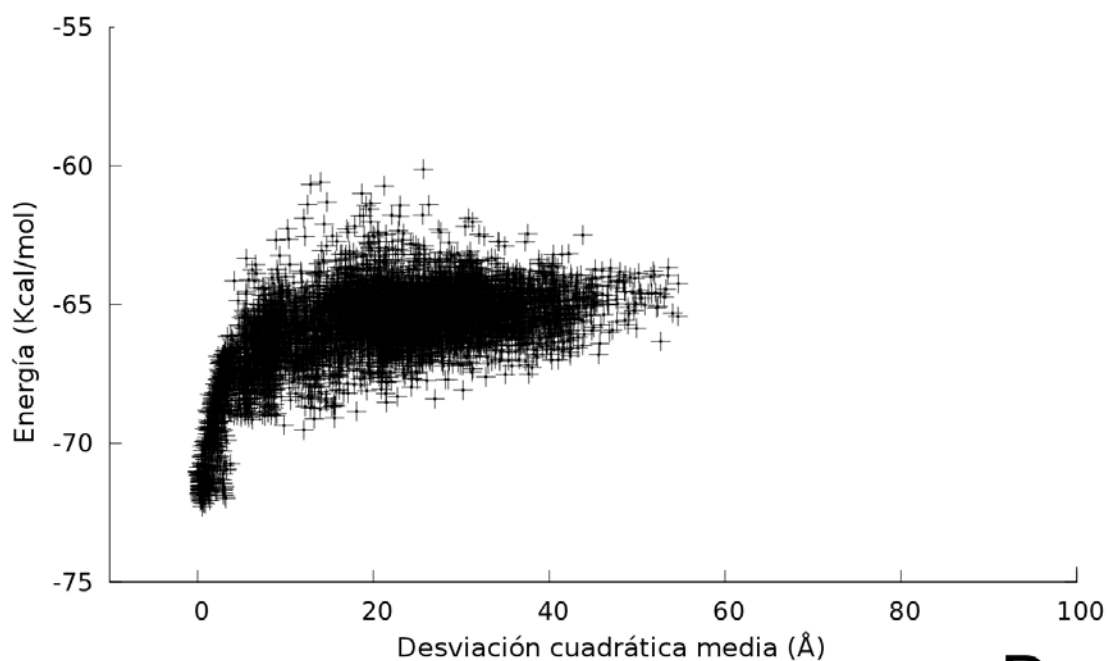


Fig. 7. Zona de interacción entre el $A\beta_{1-42}$ y uno de los compuestos de la serie II, N^1 -(2-aminoetil)- N^4 -(1-naftil)-succinimida. **A:** Zona de interacción en la superficie del $A\beta_{1-42}$ en negro. **B:** Zona de interacción ampliada donde se representan los aminoácidos que interactúan.



A



B

Fig. 8. Valores de mínima energía (Kcal/mol vs desviación cuadrática media) de interacción entre dos péptidos $A\beta_{1-42}$ calculado a través del programa Rosetta+. **A:** Resultados del docking a ciegas donde se seleccionó la estructura de mínimo de energía. **B-)** Perturbaciones realizadas al sistema, el embudo mostrado hacia el cero del rmsd indica que esta estructura es un mínimo global de energía.

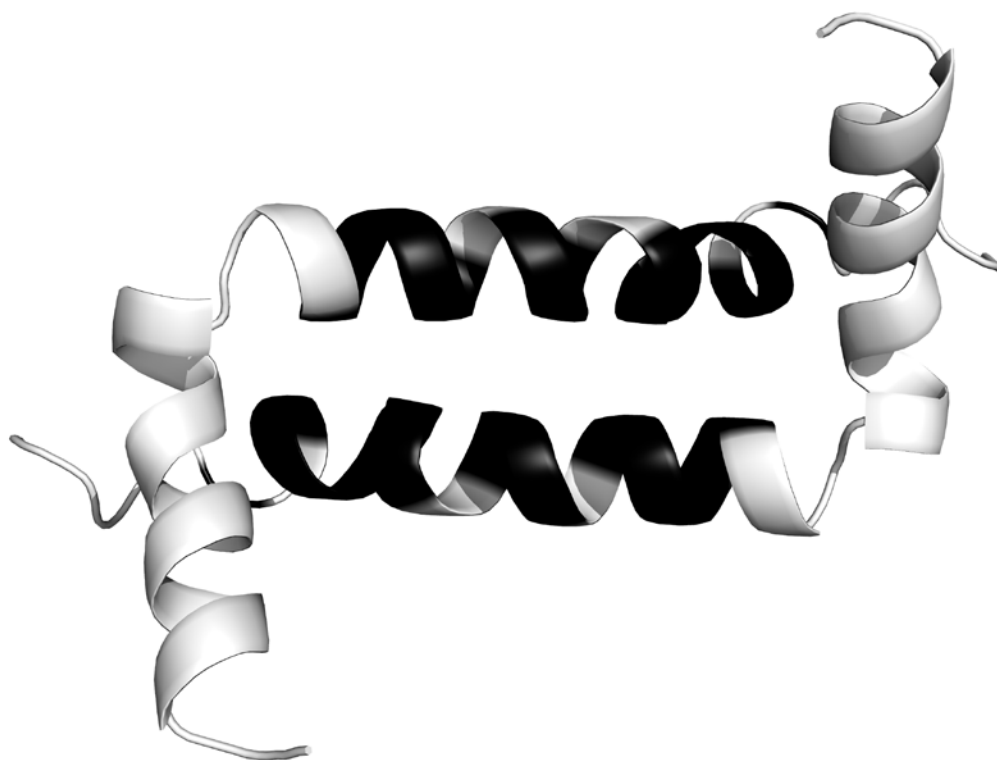


Fig. 9. Zona de interacción entre dos moléculas de $A\beta_{1-42}$. Se representan en negro los aminoácidos implicados en la interacción.

CONCLUSIONES

La zona de interacción del oligopéptido $A\beta_{1-42}$ (aminoácidos del 7 al 20) con los pentapéptidos GVVIA y RVVIA, calculada a través del programa *Autodock Vina*, es equivalente a la descrita en la literatura, por lo que el método empleado se puede considerar robusto.

La zona de interacción predicha entre el $A\beta_{1-42}$ y las dos series de compuestos derivados de naftaleno (I y II) son equivalentes entre sí (aminoácidos del 8 al 19) y similar a la predicha con los pentapéptidos GVVIA y RVVIA .

Los aminoácidos comunes de la interacción del oligopéptido $A\beta_{1-42}$ con los pentapéptidos GVVIA y RVVIA, las dos series de compuestos derivados de naftaleno y con otro péptido $A\beta$ son: S8 G9 E11-H13 Q15-L17 F19, los que se encuentran en la región comprendida entre los aminoácidos 8 al 20.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Behrens MI, Vergara F. Cien años de la enfermedad de Alzheimer. La inmunoterapia ¿una esperanza?. *Revista Médica de Chile*. 2007; 135: 103-10.
2. Seshadria S, Beisera A, Aua R, Wolfa P, Evansd D, Wilsonf R, *et. al.* Operationalizing diagnostic criteria for Alzheimer's disease and other age-related cognitive impairment—Part 2. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7: 35-52.
3. Buell A, Dobson C, Knowles T, Welland M. Interactions between Amyloidophilic Dyes and Their Relevance to Studies of Amyloid Inhibitors. *Biophysical Journal*. 2010; 99: 3492-3497.
4. Asai M, Hattori C, Iwata N, Saido TC, Sasagawa N, Hashimoto Y, *et al.* The novel b-secretase inhibitor KMI-429 reduces amyloid b peptide production in amyloid precursor protein transgenic and wild-type mice. *Journal of Neurochemistry*. 2006; 96: 533-540.

5. Porat Y, Abramowitz A. Inhibition of Amyloid Fibril Formation by Polyphenols: Structural Similarity and Aromatic Interactions as a Common Inhibition Mechanism. *Chemical Biology And Drug Design*. 2006; 67: 27-37.
6. Lee L, Ha H, Chang Y, DeLisa M. Discovery of amyloid-beta aggregation inhibitors using an engineered assay for intracellular protein folding and solubility. *Protein Science*. 2008; 18: 277-286.
7. Chen Z, Krause G, Reif B. Structure and Orientation of Peptide Inhibitors Bound to Beta-amyloid Fibrils. *Journal of Molecular Biology*. 2005; 354: 760-776.
8. Ferrao-Gonzales AD, Robbs BK, Moreau VH, Ferreira A, Juliano L, Valente AP, *et al*. Controlling β -Amyloid Oligomerization by the Use of Naphthalene Sulfonates. Trapping low molecular weight oligomeric species. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280: 34747–34754.
9. Breitner JCS, Welsh KA, Helms MJ, Gaskell PC, Gau BA, Roses AD, *et al*. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. *Neurobiol Aging*. 1995;16:523-530.
10. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*. 1997;48:626-632.
11. Lim GP, Yang F, Chu T, Chen P, Beech W, Teter B, *et al*. Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J. Neurosc.* 2001;20(15):5709-5714.
12. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, *et al*. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993; 43:1609-1611.
13. Agdeppa ED, Kepe V, Petri A, Satyamurthy N, Liu J, Huang SC, *et al*. *In vitro* detection of (S)-naproxen and ibuprofen binding to plaques in the Alzheimer's brain using the positron emission tomography molecular imaging probe 2-(1-[6-[(2-[(18F)fluoroethyl](methyl)amino]-2-naphthyl]ethylidene)malononitrile. *Neurosciences*. 2003;117:723-730.
14. Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, Satyamurthy N, Petric A, *et al*. Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosc.* 2001;21(24):RC189(1-5).
15. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, *et al*. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2002; 10:24-35.
16. Braskie MN, Klunder AD, Hayashi KM, Protas H, Kepe V, Miller KJ, *et al*. Plaque and tangle imaging and cognition in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2010;31(10):1669-1678.
17. Barrio JR, Kepe V, Satyamurthy N, Huang SC, Small G. Amyloid and tau imaging, neuronal losses and function in mild cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(1):61S-65S.
18. Henriksen G, Yousefi BH, Drzezga A, Wester HJ. Development and evaluation of compounds for imaging of β -amyloid plaque by means of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(Suppl 1):S75-S81.
19. Álvarez Y. Procedimiento *in silico* para la obtención de modelos QSAR en esteroides anabólicos y androgénicos. Aplicaciones al diseño de nuevas moléculas. [Tesis en opción del título de doctor en Ciencias Químicas]. Madrid, Universidad Autónoma de Madrid; diciembre; 2009.

20. Rivera-Marrero S, Sablón-Carrazana M, María López-Barroso R, Pérez-Perera R, Perera-Pintado A, Prats-Capote A, *et al.* Síntesis de nuevos derivados de naftaleno. *Revista CENIC Ciencias Químicas*. 2011; 42(1): 25-32
21. Sablón M, Rodríguez-Tanty C, Perera A, Rivera S, López RM, Prats A, *et al.* Procedimiento de obtención de nuevos derivados de naftaleno para el diagnóstico *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer, Patente Cubana No. 2009-57.
22. Hetényi C, Szabó Z, Klement E, Datki Z, Körtvélyesi T, Zarándi M, *et al.* Pentapeptide amides interfere with the aggregated of β -amyloid peptide of Alzheimer's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002; 292: 931-936.
23. Nie Q, Du X, Geng M. Small molecule inhibitors of amyloid β peptide aggregation as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease . *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011; 32: 545-551.
24. Berman H M, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat T N, Weissig H, Shindyalov I N, Bourne P E. 2000 [Consultado: 20 de octubre de 2011]. Disponible en: www.pdb.org.
25. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J Comput Chem*. 2010; 31(2): 455–461.
26. Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, Huey R, Hart WE, Belew RK, *et al.* Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and Empirical Binding Free Energy Function. *J. Computational Chemistry*. 1998; 19: 1639-1662.
27. Gray JJ, Moughan SE, Wang C, Schueler-Furman O, Kuhlman B, Rohl CA, *et al.* Protein-Protein Docking with Simultaneous Optimization of Rigid Body Displacement and Side Chain Conformations. *Journal of Molecular Biology*. 2003; 331(1): 281-299.
28. Wang C, Bradley P, Baker D. Protein–Protein Docking with Backbone Flexibility. *J Mol Biol*. 2007; 373: 503-519
29. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, *et al.* UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem*. 2004. 25(13): 1605-12.
30. DeLano WL. The PyMOL Molecular Graphics System. 2002 [Consultado: 25 octubre de 2011]. Disponible en www.pymol.org