



# Estudio Molecular de la Unión Insulina-Receptor de Insulina



Santiago Guerrero González<sup>1</sup>, Dr. Luis Niño de Rivera y Oyarzabal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Alumno de Doctorado del Instituto Politécnico Nacional SEPI-ESIME Culhuacán

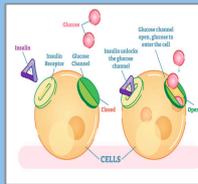
<sup>2</sup>Docente e Investigador del Instituto Politécnico Nacional SEPI-ESIME Culhuacán

SEPI-ESIME Culhuacán, Av. Santa Anna No. 1000, Col. San Francisco Culhuacán, Del. Coyoacán, Ciudad de México

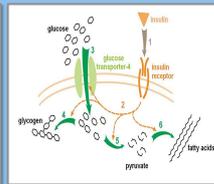
## RESUMEN

La diabetes mellitus es un padecimiento que afecta a 35 millones de mexicanos y 450 millones de personas en el mundo. De acuerdo con estudios de la *International Diabetes Federation IDF*, se estima que este problema, catalogado como pandemia, en 10 años pudiera aquejar hasta a 50 millones de mexicanos y 600 millones de personas en el planeta. Actualmente se reconoce como una de las causas de este padecimiento el que los receptores de insulina, es decir, macromoléculas de alta complejidad, se disfuncionan por la acción de otras macromoléculas denominadas cinasas, las cuales impiden que la insulina pueda ser capturada por estos receptores y, a partir de dicha captura, se señalicen a la célula para la realización de funciones metabólicas fundamentales como la producción de óxido nítrico, entre otras. Uno de los retos a los que se enfrenta el entendimiento de los mecanismos de unión o acoplamiento entre macromoléculas es la aplicación de métodos que permitan determinar, por ejemplo, el cálculo de energía libre en sus estructuras que necesitan para acoplarse. Conceptualmente este problema es muy similar al estudio que se hace en física del estado sólido para determinar cómo un átomo interactúa con estructuras de estado sólido, cuya complejidad crece cuando la organización de las macromoléculas no es necesariamente periódica y debieran de acoplarse a macromoléculas que pueden cambiar constantemente su estructura. En este trabajo se detallan los puntos de afinidad y las energías libres de distintas moléculas de insulina calculados y simulados en software de Dinámica Molecular que pudieran permitir la unión entre macromoléculas al ser estimulados por potenciales externos.

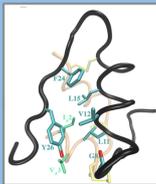
## INTRODUCCIÓN



**Figura 1.** Captación de insulina por parte del receptor de insulina.



**Figura 2.** Cascada de señalización una vez la insulina ha sido aceptada por el RI.

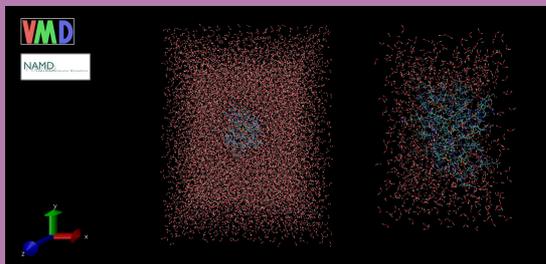


**Figura 3.** Insulina modelada en DM como una bisagra.

## OBJETIVOS

- Investigar los mecanismos de interacción entre los ligandos de macromoléculas en el caso insulina-receptor de insulina
- Simular la estructura de la insulina y de su receptor para contar con un modelo de acoplamiento
- Estudiar los efectos de campo de fuerza exógenos sobre receptores de insulina capturados

## METODOLOGÍA

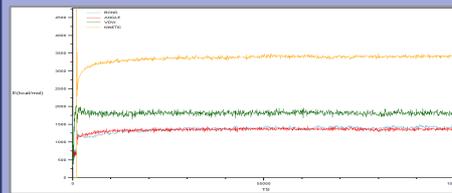


**Figura 4.** Preparación de insulinas 1ZNI (izquierda) y 2G4M (derecha) en el software de Dinámica Molecular VMD.

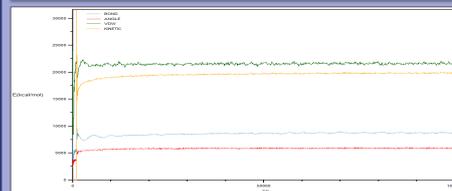
## CONCLUSIONES

- Se observaron las variaciones de energías entre las insulinas 1ZNI y 2G4M; la insulina 2G4M presentó mayor afinidad
- Se realizó un *docking* entre esta insulina y el receptor de insulina 4ZXB
- Se procederá a las primeras simulaciones con potenciales externos para observar y analizar los efectos que provoquen en las proteínas

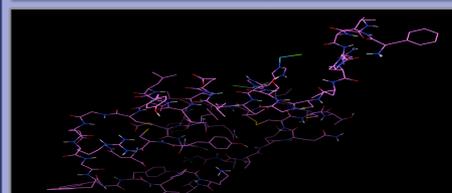
## RESULTADOS



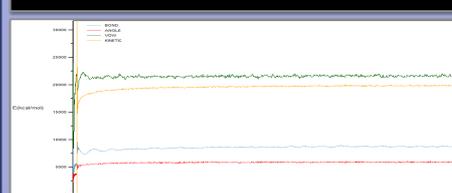
**Figura 5.** Energías de enlace (azul), de ángulo de torsión (rojo), de Van der Waals (verde) y cinética (amarillo) kcal/mol v tiempo de simulación s para insulina 1ZNI.



**Figura 6.** Energías de enlace (azul), de ángulo de torsión (rojo), de Van der Waals (verde) y cinética (amarillo) kcal/mol v tiempo de simulación s para insulina 2G4M.



**Figura 7.** Docking entre insulina 2G4M y receptor de insulina.



**Figura 8.** Energías de enlace (azul), de ángulo de torsión (rojo), de Van der Waals (verde) y cinética (amarillo) kcal/mol v tiempo de simulación el docking entre insulina 2G4M y RI 4ZXB.

## REFERENCIAS

- [1] Bezanilla, F. *How membrane proteins sense voltage*. Nature Publishing Group. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Vol. 9, 323-332 (2008).
- [2] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Eight Edition (2017).
- [3] Menting J.G., Whittaker J., Margetts M.B., Whittaker L.J., Kong G.K.W., Smoth B.J., Watson C.J., Zákova L., Kletviková E., Jiráček J., Chan S.J., Steiner D.F., Dodson G.G., Brzozowski A.M., Weiss M.A., Ward C. y Lawrence M.C. *How Insulin Engages its Primary Binding Site on the Insulin Receptor*. Nature 493, 241-248 (2014).
- [4] Papaioannou A., Kuyucak S. y Kuncic Z. *Molecular Dynamics Simulations of Insulin: Elucidating the Conformational Changes that Enable Its Binding*. PLOS One 10 (12), 1-18 (2015).
- [5] Tejeda M., *Análisis de Canales Iónicos de Potasio Dependientes de Voltaje: Una Perspectiva de la Mecánica de Continuos*. Tesis (2015). Universidad Nacional Autónoma de México.