

## ANÁLISIS *IN SILICO* DEL CAMBIO CONFORMACIONAL DE LA CAVIDAD DEL CÁLIZ DE LA $\beta$ -LACTOGLOBULINA BOVINA Y SU EFECTO EN LA INTERACCIÓN CON LA AFLATOXINA M1

Carlos Jiménez-Pérez<sup>1</sup>, Carlos Z. Gómez-Castro<sup>2</sup>, Sergio Alatorre-Santamaría<sup>1</sup>, Lorena Gómez-Ruiz<sup>1</sup>, Francisco Guzmán-Rodríguez<sup>1</sup>, Gabriela Rodríguez-Serrano<sup>1</sup>, Mariano García-Garibay<sup>1,3</sup>, Alma Cruz-Guerrero<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Biotecnología, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, CDMX, C.P. 09340.

<sup>2</sup>Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo, C.P. 42067.

<sup>3</sup>Departamento de Ciencias de la Alimentación, Universidad Autónoma Metropolitana-Lerma, Edo. de México, 52006.

ibi.cjimenez@xanum.uam.mx.

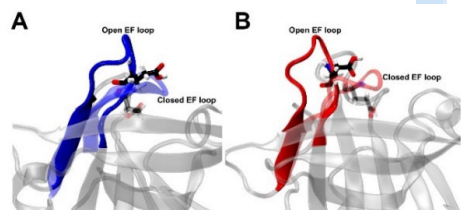
*Palabras clave:*  $\beta$ -lactoglobulina, *acoplamiento molecular*, *aflatoxina M1*, *dinámica molecular*

**Introducción.** En los últimos años se ha reportado una alta incidencia de aflatoxina M1 (AFM1) en la leche y sus derivados en especial en los quesos (1). Además, la  $\beta$ -lactoglobulina bovina ( $\beta$ -LG) es la proteína más abundante en el suero de leche y es considerada un vehículo para compuestos bioactivos y tóxicos en la región del Cáliz (2). El acceso de los compuestos a la cavidad del Cáliz depende de la conformación que presenta el loop EF (abierto o cerrado), el cual es sensible al cambio de pH (3). Por otro lado, con el uso de herramientas computacionales se pueden observar los cambios conformacionales de las proteínas, así como predecir la forma de unión de la AFM1 con las proteínas de la leche (4).

El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del pH en los cambios conformacionales de la cavidad del Cáliz, así como la estabilidad de los complejos entre la  $\beta$ -LG y la AFM1.

**Metodología.** Se realizó la optimización de los modelos de la  $\beta$ -LG a pH de 4.0 y 6.5 por dinámica molecular (DM) con el programa *NAMD 2.13* empleando los campos de fuerza de *CHARMM36*. El acoplamiento molecular se realizó con el programa *Autodock 4.2*, se calculó la energía libre de unión ( $\Delta G_u$ ) de cada complejo mediante 100 evaluaciones del *Algoritmo Genético de Lamarckian*.

**Resultados.** Con los resultados obtenidos en la optimización de los modelos de la  $\beta$ -LG a pH de 4.0 y 6.5 se observó que el cambio de conformación del loop EF durante los 500 ns de la simulación de DM es variable en su forma cerrada y abierta, es decir, no adquiere una configuración estable como se observa en la Fig. 1.



**Figura 1.** Cambio de conformación del loop EF de la cavidad del Cáliz para los dos modelos de la  $\beta$ -LG (A) pH 4.0 y (B) pH 6.5 a los 500 ns.

Con base a lo anterior se puede inferir que la AFM1 tiene la posibilidad de unirse en la cavidad del Cáliz a los dos pH evaluados.

En la Tabla 1 se reportan los parámetros termodinámicos obtenidos de la formación de los complejos  $\beta$ -LG-AFM1, los cuales reflejan que la micotoxina se une con mayor estabilidad a un pH de 4.0 en comparación al modelo a pH de 6.5. Debido a que no hay reportes de complejos de la  $\beta$ -LG a pH menores a 7.0, se realizó la comparación con complejos formados con compuestos polifenólicos; como se puede ver en la Tabla 1 la  $\Delta G_u$  reportada de la rutina es cercana a la obtenida en este trabajo a pH 6.5, mientras que los otros dos complejos presentan valores inferiores a los reportados en este trabajo. Por lo tanto, la disminución del pH favorece la estabilidad del complejo  $\beta$ -LG-AFM1.

**Tabla 1.** Parámetros termodinámicos de la interacción de la  $\beta$ -LG con diferentes compuestos.

Compuesto	pH Modelo	$\Delta G_u$ (kJ/mol)	Referencia
AFM1	4.0	-42.59	Este trabajo
	6.5	-32.00	
Resveratrol	7.4	-27.61	(5)
Curcumina	7.4	-30.12	
Rutina	7.5	-38.43	(6)

**Conclusiones.** Se obtuvo la formación del complejo  $\beta$ -LG-AFM1 a los dos pH evaluados, y se puede inferir que al disminuir el pH la afinidad de la  $\beta$ -LG hacia la AFM1 aumenta.

**Agradecimiento.** Al Laboratorio de Supercómputo y Visualización en Paralelo (LSVP) de la UAM-Unidad Iztapalapa donde se realizaron los cálculos computacionales.

### Bibliografía.

- Jiménez-Pérez y col. (2021). *World Mycotoxin J.* 14(3):269-285.
- Xiang. y col. (2018). *Encycl. Food Chem.* 2: 560-565.
- Bello. (2022). *J. Biomol. Struct.* 104: 15346-51.
- Jiménez-Pérez y col. (2020). *J. Photochem. Photobiol. B* 209: 111957.
- Zhang y col. (2022). *Food Hydrocoll.* 124:107331.
- Al-Shabib y col. (2018). *J. Mol. Liq.* 269:511-520.