

PROYECTO Nº 14 – Caracterización de la glicación del péptido β -amiloide por carbonilos reactivos (RCS) en el contexto de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (AD) constituye una de las formas más comunes de demencia en países desarrollados, donde la población tiene más alta proporción en etapa longeva. De allí que la búsqueda de biomarcadores para su diagnóstico precoz y blancos moleculares para su tratamiento farmacológico eficaz sea motor de sectores muy activos de la investigación biomédica actual. Si bien la AD puede desencadenarse a partir de diversos eventos en el organismo, se piensa que los mismos convergen en sus estadios más tardíos, caracterizados por inflamación y neuro-degeneración. Se ha mostrado además que distintos *productos avanzados de glicación (AGEs)* aparecen en depósitos patológicos típicos de AD tales como las placas seniles o amiloideas (SP, depósitos ubicados en el neuropilo de la corteza cerebral y el hipocampo, constituidos por agregados de péptido β -amiloide, $A\beta$) y/o en ovillos neurofibrilares (NFT, organizaciones intracelulares de proteína Tau, en neuronas piramidales) siendo mayor su proporción en cerebros afectados por AD. En los últimos 10 años ha sido varias las hipótesis planteadas que intentan vincular el desarrollo de la enfermedad con la formación de oligómeros solubles y agregados no solubles del péptido $A\beta$, pequeña molécula a la que se ve como responsable de neurodegeneración en cerebros con AD; una de ellas plantea que la glicación de $A\beta$ y proteína Tau tiene un rol importante en el desarrollo de la enfermedad, acelerando la formación de agregados. Estos procesos pueden darse con distintos azúcares y especies reactivas carbonílicas (RCS) presentes en el organismo resultantes del metabolismo lipídico y otros procesos endógenos, entre ellos glioxal y metilglioxal.

Objetivo: Partiendo del conocimiento de la estructura experimental de las distintas variantes del péptido β -amiloide, proponga una estrategia de modelado que le permita caracterizar las distintas especies químicas estables e inestables que participan en las primeras etapas del proceso de glicación por parte de metilglioxal y glioxal, hasta la formación de los respectivos productos de Amadori, determinando la energía de reacción y activación para cada una de las etapas elementales involucradas en la reacción (y con una especial mirada puesta en las características electrónicas de cada uno de los intermediarios formados).

Se proporciona a los estudiantes copia de los siguientes artículos:

- 1 Srikanth, V.; Maczurek, A.; Phan, T.; Steele, M.; Westcott, B.; Juskiw, D.; Münch, G. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, **2009**, xxx: XXX-XXX, en prensa. (doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.016).
- 2 LaFerla, F. M.; Green, K. N.; Oddo, S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature Rev. Neurosci.*, **2007**, 8, 499-509.

Instrucciones generales. Realice una búsqueda de información adicional sobre el tema que incluya la obtención de las estructuras cristalográficas o cualquier otro tipo de dato estructural disponible. Escoja uno o más métodos de los introducidos en el curso para realizar el estudio solicitado, fundamentando en base a qué elementos realiza su elección. Elabore un protocolo detallado (en el que se indique si es necesario construir las estructuras a estudiar o si las mismas se obtienen de archivos, si es necesario realizar optimizaciones de geometría o cálculos *single-point*, etc.) y como procesaría la información a obtener. Recuerde incluir en el informe escrito las referencias bibliográficas consultadas.

La fecha límite para la entrega del informe grupal es en la semana del 8 al 14 de noviembre.

Tutor asignado para el desarrollo del trabajo: Laura Coitiño