



VIII Encuentro de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias

Productos Naturales y Modelación Farmacéutica

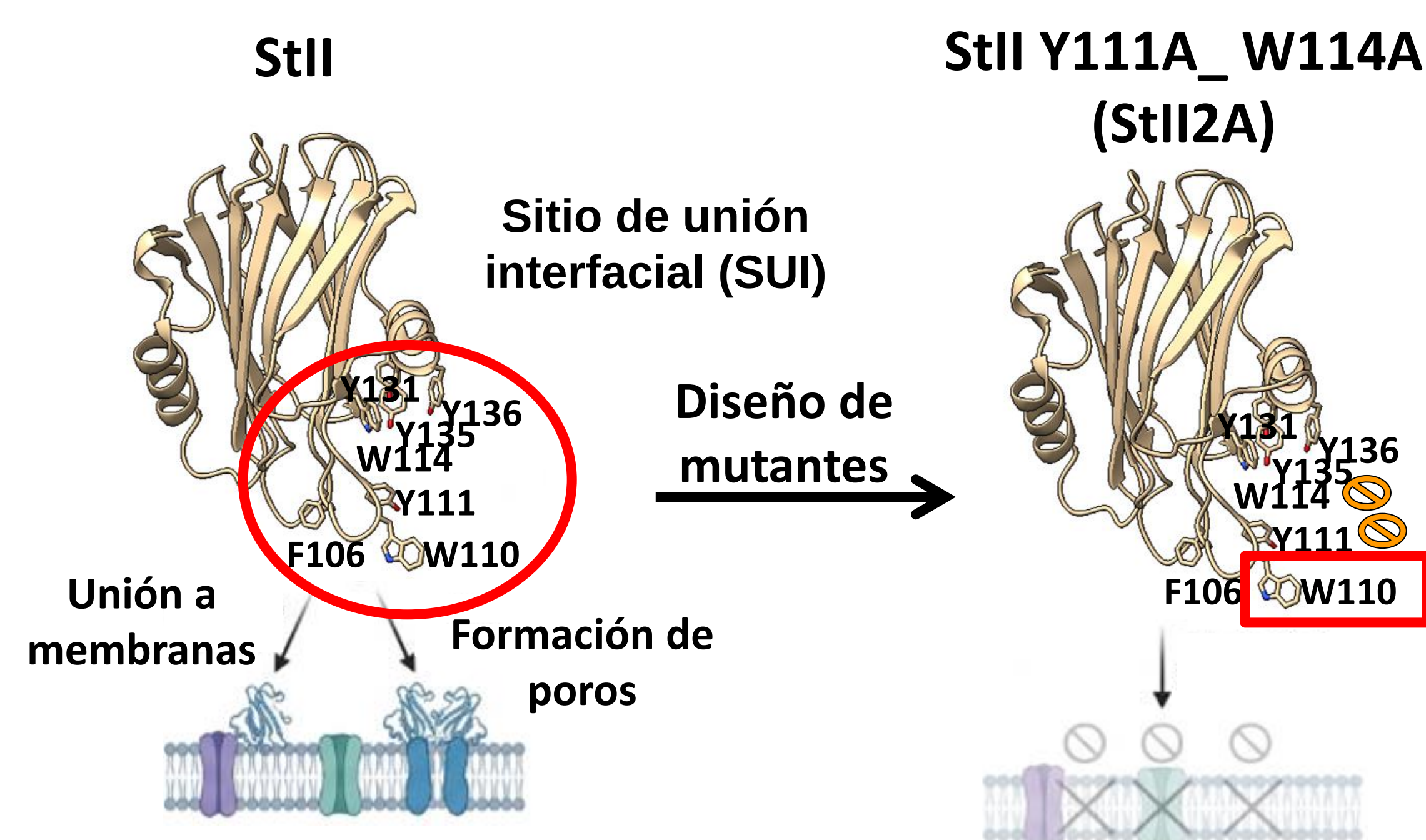
INTERACCIÓN DE STICHOLISYNA II Y_111A_W114A CON EL RECEPTOR TIPO TOLL 4: EVALUACIÓN *IN SILICO*



Samuel Soler Morín¹, Saily Y. Zamora Rodríguez¹, Melissa Vega Castellanos¹, Yusniel Torres Palacios¹, Mónica Marrero Ciruta¹, Alberto Bencomo Martínez²

Introducción

Sticholysina II (StII), toxina formadora de poros, posee propiedades inmunomoduladoras y en su forma libre es capaz de inducir la maduración de células dendríticas en un proceso que no depende de su capacidad para formar poros, pero sí de la presencia del receptor tipo Toll 4 (TLR4) en la membrana de dichas células (Laborde *et al.*, 2021).

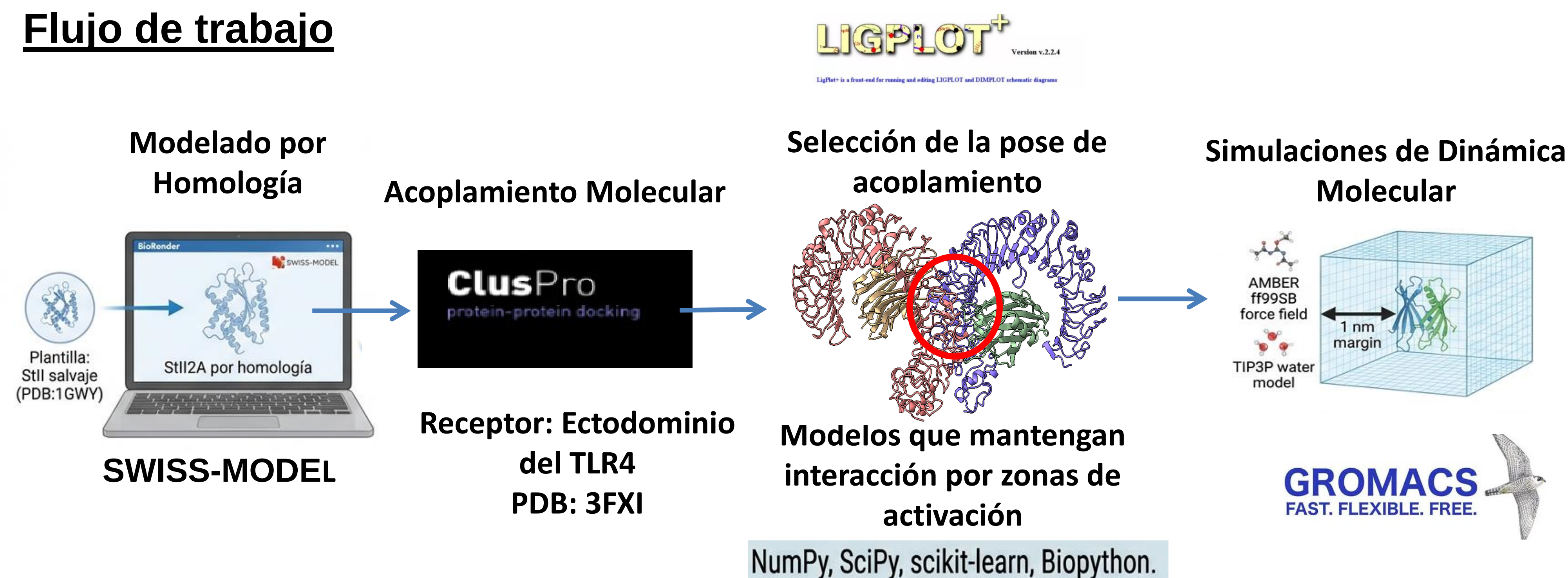


Estudios bioinformáticos previos sugieren que el Trp110 es relevante para la interacción con el TLR4. A partir de ello, se diseñó el mutante StII2A

StII2A debería mantener las características conformacionales de StII así como sus propiedades inmunomoduladoras, carecer de actividad formadora de poros y ser capaz de interactuar de forma más eficiente con el receptor TLR4.

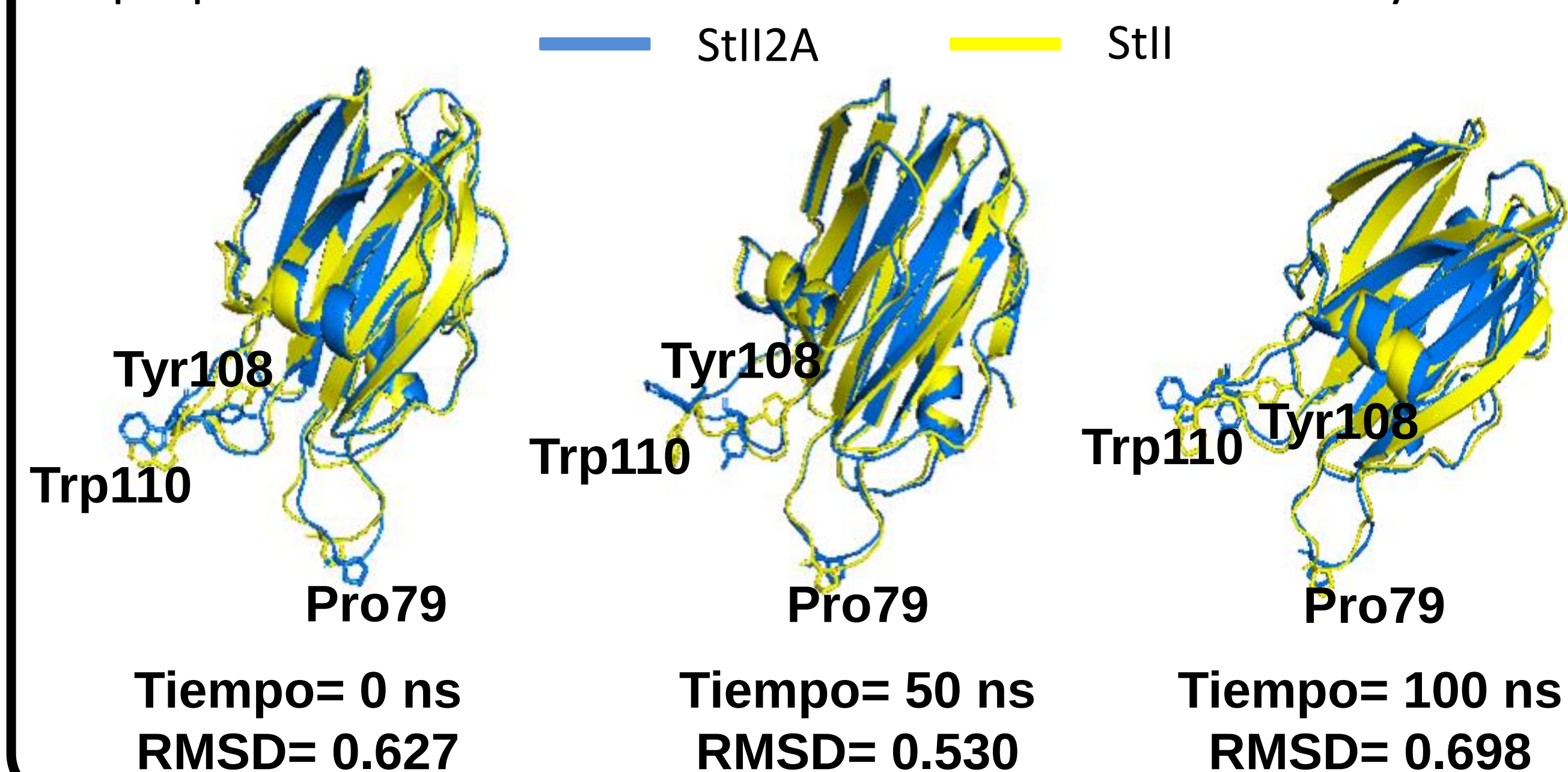
Objetivo: Evaluar *in silico* la interacción de StII Y111A_W114A con el receptor tipo Toll 4, como base para comprender los mecanismos inmunomoduladores de esta toxina

Flujo de trabajo



Obtención de la estructura de StII2A

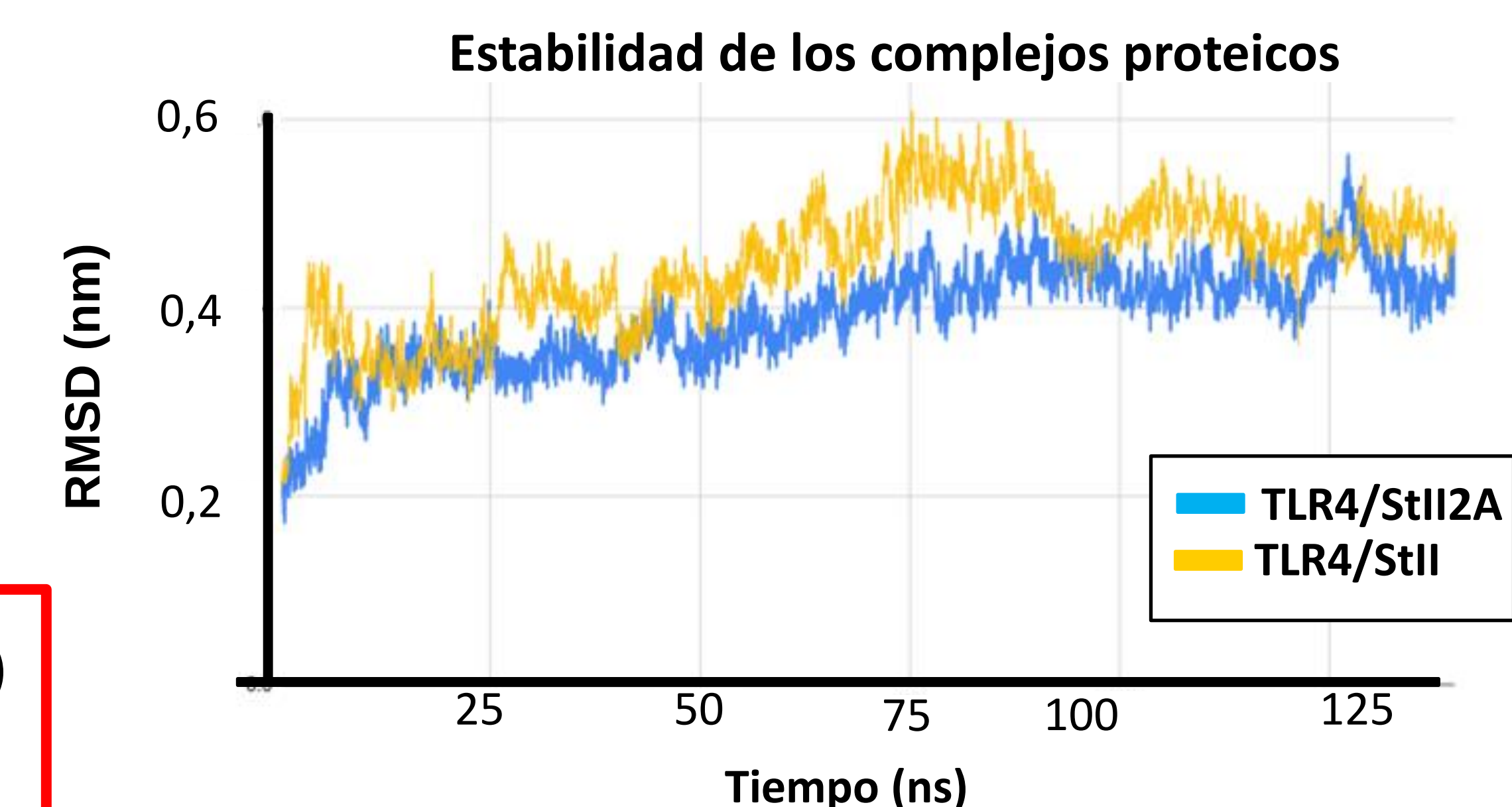
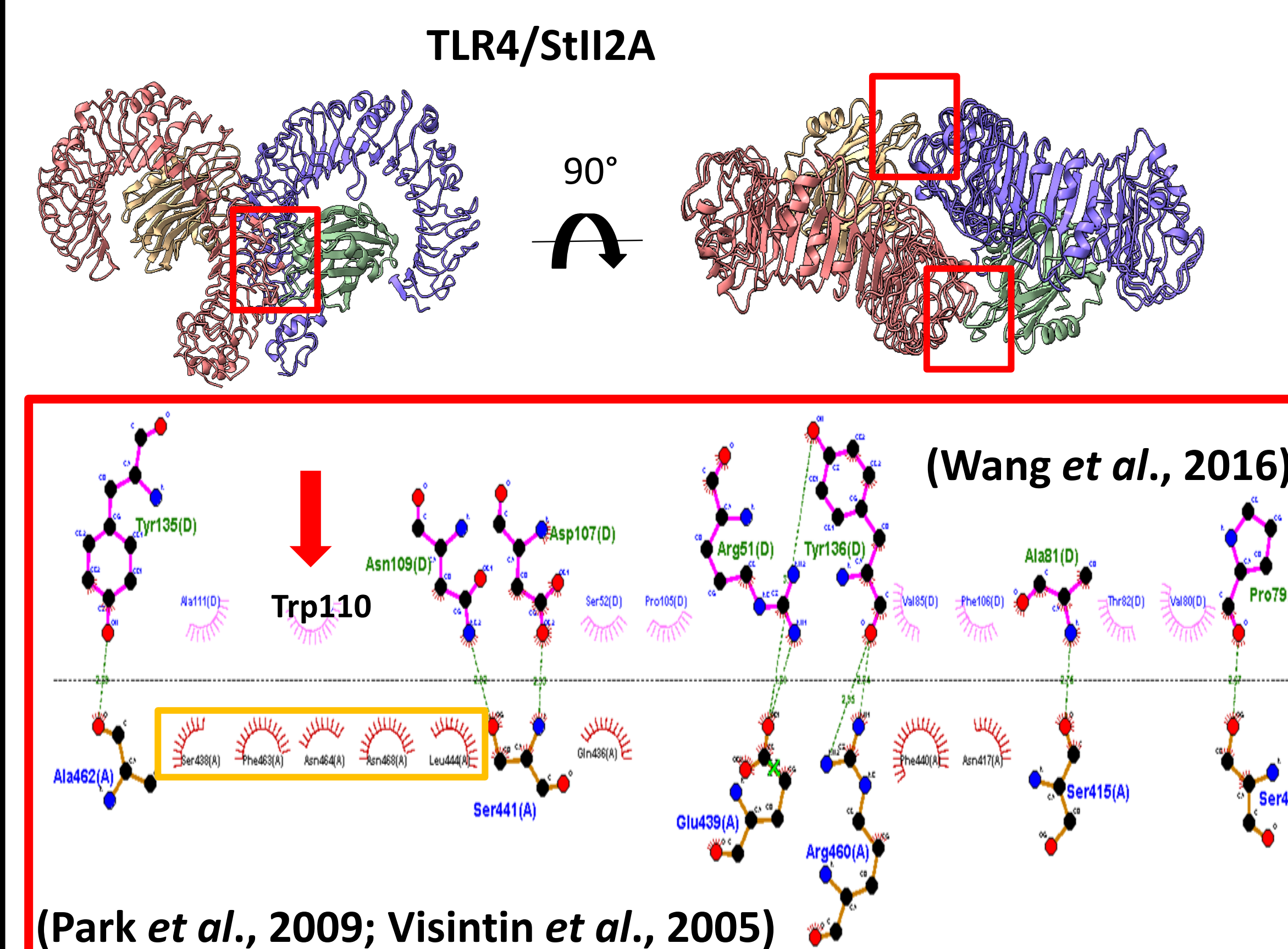
Superposición de las estructuras tridimensionales de StII y StII2A



Principales resultados

- Las mutaciones no alteran la dinámica global ni local, lo que valida el modelo para estudios posteriores.
- StII y StII2A utiliza los residuos voluminosos del SUI para la interacción con el TLR4
- Los complejos de StII y StII2A con TLR4 alcanzan la estabilidad estructural sin comprometer la integridad tridimensional del sistema.

Análisis de las zonas de contactos



Tanto StII como StII2A logran mimetizar la organización espacial del complejo TLR4/MD-2 sin embargo, no forman estructuras completamente simétricas

StII2A logra mantener la interacción con el núcleo hidrofóbico del TLR4 a través del residuo Trp 110

Conclusiones

- El análisis del acoplamiento molecular evidenció que tanto Sticholysina II como Sticholysina II Y111A_W114A se localizan en la cavidad cóncava del TLR4 y mimetizan la organización espacial del complejo canónico TLR4/MD-2.
- Se identificó un núcleo conservado de siete residuos en TLR4 (Met41, Ser86, Thr110, Arg234, Arg264, Asn265 y Asn339) que participan en la interacción, así como una interfaz de dimerización que converge sobre residuos críticos como Phe463, Ala462, Ser438, Glu439 y Asn464, con un papel relevante del Trp110 y de la hélice α C-terminal.
- Las simulaciones de dinámica molecular sugieren que Sticholysina II Y111A_W114A, Sticholysina II y sus complejos con TLR4 alcanzan una alta estabilidad estructural sin comprometer la integridad tridimensional de los sistemas

Referencias Bibliográficas



¹- Centro de Estudios de Proteínas, Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Cuba ²- Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana, Cuba