

RESUMEN

Autor [Márquez Montesinos, J.C.E.](#)
Autor [Universidad Nacional Agraria La Molina, Lima \(Peru\).](#)
corporativo [Escuela de Posgrado, Maestría en Nutrición](#)
Título **Relación de la estructura dinámica del poro de UCP-3 con el paso de protones y la interacción con DHA**
Impreso Lima : UNALM, 2019

Copias

Ubicación

Código

Estado

Sala Tesis

[S20. M3 - T](#)

EN PROCESO

Descripción 81 P. : 14 fig., 4 cuadros, 118 ref.
Incluye CDROM

Tesis Tesis (Mag Sc)

Bibliografía Posgrado :
Nutrición

Sumario Sumario (En, Es)

Materia [GENERO](#)
[HUMANO](#)
[PROTEINAS](#)
[METABOLISMO](#)
[METABOLISMO](#)
[ENERGETICO](#)
[ACIDOS GRASOS](#)
[NUTRICION](#)
[HUMANA](#)
[TECNICAS](#)
[ANALITICAS](#)
[MODELOS DE](#)
[SIMULACION](#)
[PERU](#)
[PROTEINAS](#)
[DESACOPLANTES](#)
[DINAMICA DEL](#)
[PORO](#)
[UCP-3](#)
[DINAMICAS](#)
[MOLECULARES](#)
[PASO DE](#)
[PROTONES](#)
[SIMULACION IN](#)
[SILICO](#)
[DHA](#)

Nº PE2019000419 B /
estándar M EUVZ S20

Las proteínas desacoplantes (UCPs) pertenecen a la Familia de Transportadores Aniónicos Mitocondriales (MACF) y se caracterizan por

transportar protones del espacio intermembranal a la matriz mitocondrial, disminuyendo la capacidad de generar nucleótidos trifosfato, los cuales son usados en procesos dependientes de energía (actividad desacoplante). Por ello, repercuten notablemente en el metabolismo energético. Se postulan tres posibles mecanismos de transporte de protones: (1) la utilización del grupo carboxilo de ácidos grasos libres (AGLs) para transportar protones, (2) como transportador de AGLs aniónicos que difunden por la membrana al neutralizarse con un protón del espacio intermembranal y (3) utilizando los AGLs como cofactor alostérico. En adición, es ampliamente reconocido que estas UCPs son activadas por los AGLs y ácidos grasos poliinsaturados (AGPIs). Se detectaron mediante búsqueda de literatura, mutantes que presentan reducida la actividad desacoplante de UCP-1 y se modelaron las respectivas estructuras teóricas homólogas en UCP-3 para ser comparadas con el fenotipo silvestre de UCP-3. Aplicando un enfoque biofísico computacional e información estructural de UCP-1 y UCP-2, este estudio encontró una explicación a nivel molecular de fenómenos macroscópicos. El modelado y dinámicas moleculares de la estructura del canal de UCP-3 determinaron que las propiedades del poro repercuten en el transporte de protones y el mecanismo podría estar mediado por cables de agua. En adición, el acoplamiento molecular del AGPI DHA sugiere que el mecanismo de activación de UCP-3 mediado por AGPIs se da debido a que estos interaccionan con UCP-3 de la misma manera que los AGLs de cadena larga que se ha probado que aumentan la actividad de la proteína.

ABSTRACT

Uncoupling proteins (UCPs) belong to Mitochondrial Anion Carrier Family (MACF) and they are characterized by their proton transport capacity from intermembrane space to mitochondrial matrix, reducing triphosphate nucleotides production that is used in energy-dependent processes (uncoupling activity). Hence, these proteins directly affect energy metabolism. Three possible proton transport mechanisms are proposed in the literature: (1) free fatty acids (FFAs) carboxyl group are used for proton transport, (2) a proton flow as a result of FFAs membrane diffusion after FFAs have been neutralized by intermembrane space protons and (3) an allosteric cofactor role of FFAs in UCPs. Moreover, FFAs and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are well known as a UCPs activator, and there is no FFA-independent activity of UCPs. UCP-1 mutants with a decreased uncoupling activity were identified through literature and their UCP-3 homologous theoretical structures were modeled to compare them with UCP-3 wild type structure. Applying a computational biophysics approach and structural information of UCP-1 and UCP-2, this study found an explanation of macroscopic events at a molecular level. Molecular modelling and dynamics of UCP-3 pore structure displayed that proton flux was affected by structural UCP-3 pore properties and water wires could mediate that

phenomenon. In addition, molecular docking between the DHA-PUFA and UCP-3 suggested that UCP-3 activity is increased by PUFAs because they interact in the same way that long-chain FFAs that have been proven to enhance UCP-3 performance.