

Resumen #869

Interacción in silico de deltametrina con la región (NO kdr) KPQ que inactiva el Canal de Sodio Voltaje Dependiente 5a humano

<sup>1</sup>Cosy Isasi SADí

<sup>1</sup>Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas.

**Persona que presenta:**

Cosy Isasi SADí, scosy04101962@yahoo.com.ar

**Área:**

Básica

**Resumen:**

Se acepta que las corrientes ininterrumpidas de sodio son causa frecuente de arritmias cardíacas, pero la regulación de los canales de sodio implicados no está descrita por completo. Por otra parte, los insecticidas piretroides están dirigidos contra proteínas del sistema nervioso particularmente el canal de sodio voltaje dependiente (VGSC) bloqueando el pasaje del estado activo al inactivo. Algunos efectos nocivos de estos insecticidas en mamíferos y humanos están documentados pero su acción sobre el ritmo cardíaco no se ha analizado. Objetivo: estudiar in silico la posibilidad de interacción entre deltametrina y la región del VGSC 5a que inactiva el canal.

Se obtuvo la estructura molecular de deltametrina del banco de estructuras ZINC, y las estructuras cristalográficas 5vb8 y 5vb2 de VGSC de bacteria humanizado, del banco RSCB PDB. Los VGSC5a de ratón y humano se modelaron por homología en el entorno SWISSMODEL EXPASY. Se determinaron en cada VGSC, energías libres de interacción ( $\Delta G$ ) al unirse deltametrina con el segmento conservado lisil prolil glutamina/arginina (KPQ/N), necesario para la inactivación. Las configuraciones posibles de deltametrina se compararon con las de un glicósido estructuralmente semejante pero inactivo: glucosil galactosil glucosaminil galactosaminil sálico (Glic).

Las  $\Delta G$  de deltametrina fueron -7,1 -6,8 -7,5 y -8 Kcal y para Glic -4,4, -4,8 -5,1 y -5,3 Kcal. El software empleado fue AutoDock Vina y el cálculo se realizó en el servidor de la Universidad de Davis California. El error promedio fue 10-7.

Los resultados de esta fase del estudio abonan la suposición de que deltametrina interactúa con la región regulatoria (NO kdr) que inactiva el canal. De ser así los pacientes con arritmia expuestos al insecticida (chagásicos en zona endémica) sufrirían un deterioro de su condición debido a la exposición. La fase siguiente de los estudios in silico correspondiente a las dinámicas con plasmalema virtual están en curso; clínicamente continuaría con una evaluación de pacientes en estudio longitudinal.

**Palabras Clave:**

VGSC5a, Deltametrina, Arritmia

In silico interaction of deltamethrin with the region (NO kdr) KPQ that inactivates the human Voltage Gated Sodium Channel 5a

<sup>1</sup>Cosy Isasi SADí

<sup>1</sup>Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Medicas.

**Persona que presenta:**

Cosy Isasi SADí, scosy04101962@yahoo.com.ar

**Abstract:**

It is accepted that uninterrupted sodium currents are a frequent cause of cardiac arrhythmias, but the regulation of the sodium channels involved is not completely described. On the other hand, pyrethroid insecticides are directed against proteins of the nervous system, particularly voltage-gated sodium channels (VGSC), blocking the passage from the active to the inactive state. Although insecticides harmful effects to mammals and humans are documented, their influence on heart rate has not been analyzed. Objective: to evaluate in silico the possibility of interaction between deltamethrin and the region of VGSC 5a that inactivates the channel.

The molecular structure of deltamethrin was obtained from the bank of structures ZINC, and the crystallographic structures 5vb8 and 5vb2 of humanized bacterial VGSC, from the RSCB PDB bank. The mouse and human VGSC5a were modeled by homology in the SWISSMODEL EXPASY environment. Interaction-free energies ( $\Delta G_i$ ) of deltamethrin binding to lysyl prolyl glutamine / arginine (KPQ / N), the conserved segment necessary for inactivation, were determined in each VGSC. The allowed configurations of deltamethrin were compared with those of a structurally similar but inactive glycoside: glucosyl galactosyl glucosaminyl galactosaminyl sialic acid (Glic).

$\Delta G_i$  for deltamethrin were -7.1, -6.8, -7.5, -8 Kcal and for Glic -4.4, -4.8, -5.1, -5.3 Kcal. The software used was AutoDock Vina and calculations were performed in the server of the University of Davis California. The average error was 10-7.

The results of this phase of the study support the assumption that deltamethrin interacts with the regulatory region (NO kdr) that inactivates the channel. If this were the case, patients with arrhythmia exposed to the insecticide (Chagas disease patients in an endemic area) would suffer a deterioration of their condition due to exposure. The next phase of in silico studies, corresponding to molecular dynamics with virtual plasmalemma, is ongoing; clinical follow up would continue with an evaluation of patients in a longitudinal study.

**Keywords:**

.VGSC5a, Deltamethrin, Arrhythmia