

CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO
Informe Científico

PERIODO: 2011-2012

Legajo N°: 232/CI

1. DATOS PERSONALES

APELLIDO: Donnamaria

NOMBRES: Maria Cristina

Dirección Particular: Calle: N°:

Localidad: La Plata CP: 1900 Tel:

Dirección electrónica , cris.donna2010@gmail.com, donna@iflysib.unlp.edu.ar,

2. TEMA DE INVESTIGACION

Técnicas de modelización computacional: 2.1) Dinámica molecular de biomoléculas

(Análisis conformacional en el estudio de propiedades de líquidos, solutos y soluciones.)

y : 2.2) Funcionales de la densidad.

3. DATOS RELATIVOS A INGRESO Y PROMOCIONES EN LA CARRERA

INGRESO: Categoría: Asistente Fecha: 25/01/1985

ACTUAL: Categoría: Independiente desde Fecha: 28/07/2004

4. INSTITUCION DONDE DESARROLLA LA TAREA

Universidad y/o Centro: Instituto de Física de Líquidos y Sistemas Biológicos, IFLYSIB
(CONICET-UNLP-CIC), ANEXO IFLYSIB

Facultad de Ciencias Exactas,(Química) UNLP.

Departamento: Ciencias Biológicas

ANEXO IFLYSIB

Dirección: Calle: 55 N°: 910

Localidad: La Plata CP: 1900 Tel: 0221 4226042

Cargo que ocupa: Investigador CICPBA,

Maria Cristina Donnamaria

Firma del Investigador

6. EXPOSICION SINTETICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO.

Mi actividad de investigación se orienta sobre dos técnicas de modelización computacional, ligadas al “Diseño Molecular” o “modelización molecular”: i) dinámica molecular (DM) de biomoléculas y, ii) funcionales de la densidad (FD).

- i)DM: continué aplicando modelización computacional a moléculas de importancia biológica a fin de completar la tarea sistemática, ya iniciada, para la obtención de metodológicas confiables en la evaluación de propiedades moleculares, especialmente respecto de la relación estructura- función. La modelización molecular se realizó mediante Dinámica Molecular (paquete Gromacs 4.5.3) que ha demostrado ser una potente herramienta de cálculo predictivo. Se continuó con el estudio de distintos sistemas biomoleculares y se complementaron trabajos pendientes.

Como parte de la dirección de un trabajo de tesis Doctoral, se continuó con el estudio de dos pequeñas hormonas neuroendocrinas: exendin-4 (EX4) y Glucagon like peptide-1, (GLP-1), de 39 y 30 aminoácidos respectivamente, reconocidos como potenciales agentes terapéuticos en el control de la diabetes y de la obesidad [2], debido a sus propiedades glucorregulatorias. Se analizó mediante DM la influencia del medio en soluciones acuosas y fisiológicas. La solución fisiológica fue descrita mediante una dinámica de contraiones, incorporando Na^+ y Cl^- en proporción a la molalidad de la solución fisiológica. Este estudio tiene por finalidad analizar los comportamientos de las hormonas indicadas en casos de desviaciones de la “normalidad”, es decir casos de “enfermedad”, en particular, reacciones en el medio solvente en personas con diabetes.

También, prosiguiendo con el estudio de propiedades moleculares de aceites esenciales, apuntando a una futura tipificación de plantas aromáticas (análisis conformacional y propiedades de hidratación), se investigaron propiedades del carvacrol y timol sustancias presentes en oréganos. Estos estudios se están desarrollando conjuntamente con Investigadores del área de Agronomía, (Ing. Agron.CC Xifreda- Laboratorio de Etnobotánica y Botánica Aplicada, LEBA- La Plata) y de Físicoquímica (Dra. Nora Okulik- Univ. Nac. del Chaco). En particular, algunos resultados sobre el tema ya se presentaron en el 62 Congreso Nacional de Botánica, Botánica e Desenvolvimento Sustentavel, 34^a, Reuniao Nordestina de Botanica, Fortaleza, Brasil, 7-12 Ago. 2011

[1] Sarah L. Price, *The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism*, *Advanced Drug Delivery Reviews* 56, (2004)301-319

[2] Loretta L.Nielsen, Andrew A Young and David G. Parkes, *Review: Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes*. *Regulatory Peptides* 117 (2004) 77-88.

- ii)FD: Se continuó con el estudio de técnicas alternativas de evaluación de parámetros de propiedades fisicoquímicas para átomos, iones y moléculas en general, utilizando la teoría de funcionales de la densidad: determinación de cargas nucleares, potenciales, etc. Dentro de este marco se continuó con el estudio de propiedades de reactividad química

Importancia del tema de trabajo para la provincia:

- Las técnicas de modelización computacional consideradas, i) dinámica molecular (DM) y, ii) Funcionales de la densidad (FD), son de potencial uso en el diseño de drogas, aplicables a las industrias alimenticia, farmacológica, médica y de nuevos materiales, con posible transferencia al área de biotecnología. La DM en particular, ha probado ser una eficaz herramienta en la predicción de propiedades de hidratación de biomoléculas, siendo éste un tema de importancia en la preservación de alimentos Asimismo la tipificación de propiedades de especies aromáticas es fundamental para la colocación de tales especies en mercados internacionales.

7. TRABAJOS DE INVESTIGACION REALIZADOS O PUBLICADOS EN ESTE PERIODO.

7.1 PUBLICACIONES.

1. 7.1.1. MC Donnamaria, JR de Xammar Oro, *The role of Hydrogen Bonds in an aqueous solution of acetylsalicylic acid: a molecular dynamics simulation study*, J.M.Modeling (2011) 17:2485-2490, DOI: 10.1007 /s00894-010-0930-2. <http://dx.doi.org/10.1007/s00894-010-0930-2>, ISSN 1610-2940

Abstract: This work focuses on the role of the dynamical hydrogen (HB) bonds in an aqueous solution of aspirin using molecular dynamics simulation. The statistics shows the existence of internal HB that inhibit the rotational movements of the acetyl and the carboxylic acid groups, forcing the molecule to adopt a closed conformer structure in water and playing an important role in stabilizing the conformation.

Interés: Este trabajo corresponde a mi línea de investigación respecto a simulación mediante DM de biomoléculas de importancia biológica. Se contó con la colaboración del Dr. Juan de Xammar Oro (Investigador adjunto S/director CONICET) a quien entrené en técnicas de DM, durante 1998-2000.

La publicación es relevante porque muestra la existencia de puentes Hidrogeno intramoleculares entre los grupos hidroxílico y carboxílico de la aspirina en solución acuosa, siendo un resultado novedoso y muy importante para medicina. *La conformación de la droga es generalmente determinada por el entorno.* En vacío, la aspirina no tiene conformación cerrada, pero sí en solución acuosa, ya que se producen puentes hidrogeno entre grupos laterales vecinos. En el vacío es equivalente a considerar a la molécula en fase gaseosa, que es el medio en el que se realizaron los primeros estudios ab-initio reportados (por otros autores). Nuestros resultados en solución concuerdan con las nuevas técnicas de incorporación de energías de celda cristalina y fuerzas de empaquetamiento cristalino, planteadas por Price y colaboradores [3].

[3] Sarah L. Price, *The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism*, Advanced Drug Delivery Reviews 56, (2004)301-319

2. 7.1.2. MC Donnamaria, *Funcionales de la densidad del tipo Thomas-Fermi-Amaldi y reactividad Química*. Resumen del trabajo presentado en el XXIX Congreso Argentino de Química, Oct 2012, incluido en The J of The Argentine Chemical Society, Vol 99 (1-2) 2012, ISSN: 1852-1207. Anales de la Aqa, AAQAE 095-196, www.aqa.org.ar/anales.htm

Interés: La metodología utilizada, basada en una adaptación de los funcionales de la densidad del Thomas-Fermi-Amaldi (TFA) de mi autoría, corresponde a mi labor de investigación respecto a modelización mediante Funcionales de la Densidad (FD). En el presente formalismo, de Thomas-Fermi-Amaldi, entre algunas propiedades de reactividad química, se evaluó la propiedad “blandura” (para elementos de la tabla periódica y sus primeros iones positivos) como derivadas sencillas de la función energía, La relación entre el concepto “blandura global” y “polarizabilidad dipolar estática eléctrica” brinda interesante información fisicoquímica, relacionada con las ecuaciones paramétricas del modelo que permite caracterizar la naturaleza reactiva de las especies atómicas y iónicas consideradas, siendo ésta la primera vez que se obtienen relaciones analíticas de este tipo.

7.3 TRABAJOS ENVIADOS Y AUN NO ACEPTADOS PARA SU PUBLICACION.

7.4 TRABAJOS TERMINADOS Y AUN NO ENVIADOS PARA SU PUBLICACION.

MC. Donnamaria, *Atomic/Ionic Diamagnetic susceptibilities and related properties in Thomas-Fermi-Amaldi Density Functionals*

Interés: La metodología utilizada, basada en una adaptación de los funcionales de la densidad del Thomas-Fermi-Amaldi (TFA) de mi autoría, corresponde a mi labor de investigación respecto a modelización mediante Funcionales de la Densidad (FD). Los FD más sencillos son del tipo Thomas-Fermi (TF). En ellos se relaciona la energía del estado fundamental, con la densidad electrónica sin apelar a la función de onda asociada. Esta aproximación, útil para fermiones en su estado fundamental, resulta sólo válida para casos con densidad electrónica variando lentamente, y carece de representación en propiedades que dependen de la estructura electrónica, o del grado de ionización, ya que la teoría TF original, también resulta desfavorable para iones. Con el presente funcional de Thomas-Fermi-Amaldi, que incorpora una corrección de autorrepulsión en la densidad electrónica y un apantallamiento en las cargas nucleares, tanto la estructura de capas, como la extensión a iones aparece en forma natural. Con estas cargas nucleares eficaces se calcularon propiedades atómicas (susceptibilidades diamagnéticas, polarizabilidades atómicas, etc) de los elementos pertenecientes a los grupos I-VIII de la tabla periódica y sus primeros cationes, observándose un comportamiento periódico de las mismas, revelador de estructura de capas, (ligadas a potenciales de ionización). La utilización de cargas eficaces permite la recuperación de relaciones clásicas sencillas entre tales propiedades, con expresiones paramétricas analíticas siendo la primera vez que se obtienen este tipo de ecuaciones.

7.5 COMUNICACIONES

7.6 INFORMES Y MEMORIAS TECNICAS.

8. TRABAJOS DE DESARROLLO DE TECNOLOGÍAS.

9. SERVICIOS TECNOLÓGICOS,

10. PUBLICACIONES EN: DOCENCIA, DIVULGACIÓN

11. DIRECCION DE BECARIOS Y/O INVESTIGADORES.

12. Supervisión de graduado: en Ciencias, de la Facultad de Cs Exactas, UNLP, de la Médica y Master en Biología Molecular e Ingeniería Genética (Instituto Universitario Rene Favaloro, Bs As) Médica Silvia N. Monachesi. Tema (de tesis Doctoral- EXpte-700-60121, 15/12/2003): Estructura y dinámica de hormonas neuroendocrinas.

13. PARTICIPACION EN REUNIONES CIENTIFICAS.

- 13.1. C.C. Xifreda y MC. Donnataria, *Análisis micromorfológico, taxonómico y conformacional en solución acuosa, como parámetro de calidad en la especie "orégano"*, 62 Congreso Nacional de Botánica, Botánica e Desenvolvimento Sustentavel, 34^a, Reuniao Nordestina de Botanica, Fortaleza, Brasil, 7-12 Ago. 2011
- 13.2. MC. Donnataria, "Dureza", *polarizabilidad atómica dipolar y Funcionales de la densidad del tipo Thomas-Fermi-Amaldi*, XII Reunión de la Sociedad Uruguaya de Física (SUF) y 96 Reunión Nacional de la Asociación Física Argentina, Montevideo, Uruguay, 20-23 Sep. 2011.
- 13.3. MC. Donnataria, SN. Monachesi y JR: Grigera, *Análisis conformacional de hormonas neuroendocrinas en solución, mediante dinámica molecular*, XXXVII Congreso de Químicos teóricos de Expresión Latina, Quitel 2011, México, 4-6 DIC, 2011.
- 13.4. MC. Donnataria, *Polarizabilidad atómica dipolar y potenciales de ionización en sistemas atómicos mediante Funcionales de la Densidad Thomas-Fermi-Amaldi*, 97 Reunión Nacional de la Asociación Física Argentina, AFA2012, Villa Carlos Paz, Córdoba, 25-28 Sep. 2012. MC. Donnataria,
- 13.5. MC. Donnataria, *Funcionales de la densidad del tipo Thomas-Fermi-Amaldi y reactividad química*, XXIX Congreso Argentino de Química, Asociación Química Argentina, J of Argentine Chemical Society, V99 (1-2) ISSN. 1852-1207, Mar del Plata, 3-5 Oct. 2012

13.6. #MC. Donnamaria, SN. Monachesi y JR: Grigera, *Proteins in aqueous and in physiological solutions. Molecular dynamics modeling.*, XLI Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Biofísica, SAB2012, San Javier, Tucuman, Argentina, 5-7 Dic. 2012. Con Subsidio CICIPBA para asistencia a Reunión Científica Res.N° 1375/12, Respecto de Res. 004/12, Monto \$2.300.

Congresos Internacionales

14. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, Etc.

15. SUBSIDIOS RECIBIDOS EN EL PERIODO.

- 1) CICIPBA, Subsidio de IyD, Res. 2410, para el proyecto de investigación: "Dinámica Molecular de biomoléculas y Funcionales de la densidad", Feb 2012, Monto; \$5.600
- 2) CICIPBA, Subsidio para asistencia a Reunión Científica (ARCT12), Res.N° 004/12, y Acta 1375/12, Monto \$2.300.

16. OTRAS FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Como integrante de proyectos del IFLYSIB recibí ayuda para pagos de inscripciones y/o viáticos a Congresos y Reuniones Científicas. #1) Integrante: *PIP 2725, CONICET: Estructura y función de biomacromoléculas y complejos 2003-2005- extendido actual IFLYSIB (CONICET-CIC-UNLP), #2)*Código 11/X331 UNLP Estructura y Función de Biomacromoléculas y Complejos, 2002--actual.#3) Financiación de inscripción, pasajes y/o estadía por parte de instituciones auspiciantes de Congresos.

17. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO.

18. ACTUACION EN ORGANISMOS DE PLANEAMIENTO, PROMOCION O EJECUCION CIENTIFICA Y TECNOLÓGICA.

18.3. Miembro del comité de evaluación del Personal de Apoyo del CONICET en Unidad Ejecutora del CONICET(IFLYSIB): 2001-presente. Decisión Administrativa N104/01 y resolución N 34/01 (jefatura de Gabinete de Ministros). Resolución N 604. Ratificada por Acta del Consejo Directivo del IFLYSIB del 28.09. 2010. Tareas: Evaluación de informes anuales, recomendaciones y defensas de de promoción para el Personal de Apoyo del Conicet en IFLYSIB. Tiempo estimado utilizado: 45 horas anuales.

18.4. Miembro de la Comisión Directiva de la Asociación Bonaerense de Científicos Años.2011/2012 -, <http://www.abc.org.ar>

19. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO.

20. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TITULOS ANTERIORES.

Tareas de extensión científica: referee de publicaciones internacionales

20.1J. Molecular Modeling, Trabajo JMMO-D-12-03481: Se adjunta agradecimiento del editor

20.2. J.Mol. Modeling; Trabajo JMMO-D-12-03481R1. Se adjunta agradecimiento del editor.

21. TITULO Y PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PROXIMO PERIODO.

Simulación computacional, i) Simulación mediante DM, ii) FD.

1) **Simulación mediante Dinámica Molecular de biomoléculas:** La estrategia general de trabajo consistente en el estudio de los mecanismos de interacción entre moléculas de interés biológico entre sí y con el entorno prevé la consideración del agua y de soluciones de distinto tipo como solventes que incluyen interacciones electrostáticas y dinámicas: hidratación y efecto del agua en la reactividad molecular. Asimismo es deseable disponer de datos de la solución fisiológica como medio solvente cuando se trabaja con proteínas, tanto en situaciones de "normalidad", como de enfermedad, en nuestro caso, en personas con diabetes. La función molecular depende de la estructura

del sistema. El problema de la relación "estructura-actividad biológica" es complejo debido, entre otras cosas, a las dificultades asociadas a una determinación rápida de la estructura, en especial para las condiciones en que dicha reactividad se manifiesta. Por tanto es deseable contar con herramientas que permitan prever la estructura, en el caso de no contar con datos experimentales, tal es el caso de la DM. Se continuará con la línea de trabajo de modelización a los efectos de optimizar la utilización de las técnicas asociadas.

Sistemas: Se aplicará modelización molecular a biomoléculas de importancia biológica, atendiendo esencialmente a la relación estructura- función y relación ligando –receptor, en complejos de interés biológico. Se utilizará preferentemente la simulación mediante dinámica molecular como técnica de predicción de estructuras (paquete GROMACS.4.5.4.), sin descartar otras técnicas, aplicado a los siguientes sistemas:

1.1) Biopéptidos: Se continuará con el estudio de pequeñas hormonas neuroendocrinas, como el exendin-4 y el GLP-1. El interés en estos dos biopéptidos estriba en la puesta a punto de herramientas de DM, y en el hecho de que el EX4, inicialmente proveniente de un reptil (veneno de la saliva del Lagarto de Gila), comparte 53% de homología con el GLP-1 (presente en intestino de mamíferos) y tiene un mayor tiempo de vida que este último en plasma, por lo que presenta ventajas sobre él. Se supone que se está ante un mecanismo de estrategia adaptativa, ya que biopéptidos, con funciones asociadas al metabolismo, presentes en animales inferiores en la escala evolutiva, están presentes en animales superiores (mamíferos) con funciones similares y potenciadas. No se descarta el estudio de otros péptidos similares.

1.2) Pequeñas biomoléculas que presenten propiedades de polimorfismo, continuando con el estudio de puentes Hidrogeno internos, similares al ácido acetilsalicílico

1.3) Aceites esenciales: Se continuará con el estudio recientemente iniciado de propiedades de aceites esenciales(carvacrol, timoly/o otros compuestos) apuntando a una futura tipificación de plantas aromáticas, conjuntamente con Investigadores del área de Agronomía, (Investigadores CICPBA/ LEBA) y de Fisicoquímica (UN del Chaco). Este tema es de importancia para la Provincia, ya que las especies contempladas son cultivables en la zona y en la actualidad no están apropiadamente caracterizadas, lo que impide a los productores locales el acceso a mercados internacionales.

2) Funcionales de la Densidad (FD). En este proyecto se describen propiedades atómicas mediante FD del tipo Thomas-Fermi y Thomas-Fermi-Amaldi, que constituyen una alternativa atractiva para el estudio teórico de átomos, moléculas y materia condensada en general sin apelar a su función de onda asociada. Se continuará con la parametrización de aniones y cationes de los elementos de la Tabla periódica, a efectos de proveer caracterizaciones sencillas de propiedades físico-químicas de los mismos, potencialmente incorporables en campos de fuerzas de mecánicas o dinámicas moleculares. Se seguirá el esquema de estudio de parámetros sensibles a la carga, fundamentales en la teoría química de reactividad.

Firma del Investigador: Dra. M.Cristina Donnamaria Fecha...31 /Mayo./2013