**Polifenoles del membrillo como inhibidores de lipasas**

Pigni NB (1), Barbero P (1), Baroni MV (1), Gascón JA (2)

(1) Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos Córdoba, Universidad Nacional de Córdoba - CONICET, Córdoba, Córdoba, Argentina.

(2) Departamento de Química, Universidad de Connecticut, Storrs, Connecticut, Estados Unidos.

Dirección de e-mail: npigni@unc.edu.ar

Los polifenoles comprenden un gran grupo de metabolitos vegetales, presentes en muchos alimentos, y con una amplia diversidad en su estructura química. A pesar de los numerosos estudios que apuntan a sus beneficios en la salud humana, los mecanismos moleculares que explican dichos efectos continúan sin ser elucidados. Este trabajo es parte de un proyecto que pretende indagar sobre el rol de los polifenoles en el contexto de la obesidad, un problema socio-sanitario de gran importancia a nivel global. La inhibición de las lipasas, con medicamentos como orlistat, es actualmente una de las únicas estrategias disponibles como opción terapéutica. Las lipasas son enzimas encargadas de hidrolizar los triglicéridos de los alimentos consumidos. Al inhibir este proceso se reduce drásticamente la absorción de lípidos. En este contexto, muchos estudios destacan los efectos beneficiosos de distintos polifenoles, abriendo la posibilidad de proponer nuevos ingredientes para alimentos funcionales, e incluso nuevos fármacos. La química computacional permite estudiar las interacciones entre los polifenoles y ciertas enzimas clave del metabolismo, como las lipasas, amilasas y glucosidasas. El membrillo es un fruto utilizado en la industria local para la producción de dulces. Tanto sus productos derivados como el residuo remanente contienen importantes cantidades de polifenoles, incluyendo ácidos hidroxicinámicos, flavanoles y flavonoles. Isómeros del ácido cafeoilquínico se destacan entre los componentes mayoritarios. Una gran proporción de dichos compuestos resisten el proceso digestivo llegando a la etapa intestinal donde pueden ejercer sus efectos sobre las enzimas secretadas, o ser absorbidos. En este trabajo se planteó explorar el modo de unión de los polifenoles mayoritarios del membrillo como inhibidores de la lipasa pancreática porcina (PDB: 1ETH) mediante *docking*, dinámica molecular (MD) y cálculos de energía libre (MM-GBSA) utilizando la plataforma *Schrödinger*. El análisis de *docking* demostró que los compuestos estudiados son capaces de unirse al sitio activo de la enzima como potenciales inhibidores. Las energías de unión calculadas mediante MM-GBSA ubicaron al orlistat como el ligando más favorable, en concordancia con la evidencia experimental. Tanto los flavonoides como los isómeros del ácido cafeoilquínico arrojaron valores de unión favorables, mostrando interacciones con residuos clave como Phe78, Asp80, Ser153 e His264 (estos dos últimos, parte de la triada catalítica).

Agradecimientos:

Este proyecto se financia a través de FONCYT: PICT 2020-2971, 2020-1588; CONICET: PIP 2021-11220200101422CO.

Palabras Clave: ácido cafeoilquínico, *Cydonia oblonga*, *docking*, MM-GBSA