**Polifenoles del membrillo como inhibidores de lipasas**

Pigni NB (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 en el que se 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 para que los ácidos grasos puedan ser absorbidos por el organismo. 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 presenta herramientas de gran utilidad para estudiar en detalle las interacciones moleculares entre los polifenoles y ciertas enzimas clave del metabolismo, como las lipasas, amilasas y glucosidasas. Entender las interacciones proteína-ligando es fundamental en la elucidación de los mecanismos biológicos subyacentes. 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 pudiendo llegar a la etapa intestinal, donde pueden ser absorbidos para ejercer sus efectos biológicos. Se ha reportado que el ácido cafeoilquínico puede unirse directamente al sitio activo de las lipasas, ocasionando una inhibición de tipo competitivo. En este trabajo se planteó explorar el modo de unión de los polifenoles mayoritarios del membrillo, abarcando compuestos de tres familias químicas diferentes, 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*. La combinación de estas metodologías permite analizar la evolución de las interacciones moleculares del sistema solvatado a lo largo del tiempo, y obtener datos precisos sobre las energías de unión y estabilidad de los complejos. De esta manera, se contribuye a esclarecer los mecanismos involucrados en los efectos de los polifenoles estudiados, que también son comunes a otros alimentos, dando lugar a proponer su aplicación en el contexto de la obesidad. A su vez, este esquema metodológico *in silico,* integrado a resultados de estudios experimentales permitirá predecir el efecto de alimentos o ingredientes funcionales según su composición.

Agradecimientos:

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