

Modelado molecular de la interacción entre la integrina $\alpha\beta 3$ y el pirrol polimerizado por plasma

Segura Bailón Brenda Anahí¹, Vicente Escobar Jonathan Osiris², Olayo González Roberto³,
Godínez Fernández José Rafael⁴, Soto Estrada Ana María², Serratos Álvarez Iris Natzielly^{2*}

¹Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Ingeniería de Procesos e Hidráulica. Avenida San Rafael Atlixco No. 186. Colonia Vicentina, Ciudad de México. CP 09340.

²Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química. Avenida San Rafael Atlixco No. 186. Colonia Vicentina, Ciudad de México. CP 09340.

³Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Física. Avenida San Rafael Atlixco No. 186. Colonia Vicentina, Ciudad de México. CP 09340.

⁴Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Ingeniería Eléctrica. Avenida San Rafael Atlixco No. 186. Colonia Vicentina, Ciudad de México. CP 09340.

*Autor para correspondencia: insa@xanum.uam.mx

Recibido:

7/julio/2017

Aceptado:

2/agosto/2017

Palabras clave

Integrina, polipirrol,
docking

Keywords

Integrine, polypyrrole,
docking

RESUMEN

El pirrol polimerizado por plasma (PPPy) es un polímero utilizado en aplicaciones biológicas, como en la regeneración de lesiones traumáticas de la médula espinal. Se ha propuesto que el PPPy puede interactuar con diversas proteínas de la matriz extracelular como la integrina $\alpha\beta 3$. En este trabajo, se analizó el reconocimiento molecular integrina-PPPy, mediante estudios de docking. Se utilizó un sistema combinatorio entre los grupos funcionales nitrilo ($C\equiv N$) y amino (NH_2) sobre la estructura del PPPy propuesta por Kumar et al., 2003, obteniendo seis diferentes combinaciones. En estos complejos, se observó que el Asp 227 generó un ambiente cargado negativamente para atraer al PPPy. Además se determinó la energía de unión (ΔG_u) a estos complejos, donde las contribuciones electrostáticas fueron las más favorables. Esta información complementa los estudios *in vivo* desarrollados en este grupo de investigación, ya que en conjunto amplían el panorama a futuras investigaciones para el desarrollo de biomateriales.

ABSTRACT

Plasma polymerized pyrrole (PPPy) is a polymer with biological applications, such as the regeneration of traumatic injuries of the spinal cord. It has been proposed that PPPy can interact with various extracellular matrix proteins such as integrin $\alpha\beta 3$. In this work, we performed a computational model for the interaction of the integrin $\alpha\beta 3$ with PPPy by *docking* analysis. A combinatorial system was used between nitrile ($C\equiv N$) and amino (NH_2) functional groups on the PPPy structure proposed by Kumar et al. (2003), obtaining six different combinations. In these complexes, it was observed that Asp 227 generated a negatively charged environment to attract PPPy. In addition, the binding energy (ΔG_u) was determined for these complexes, where the electrostatic contributions were the most favorable. These results complement those obtained from *in vivo* assays, which together amplify the panorama for future research about for the development of materials with biomedical applications.

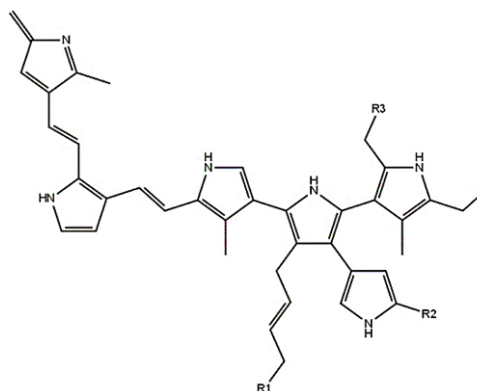
Introducción

Las lesiones de médula espinal constituyen una de las problemáticas más importantes de salud a nivel mundial. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que cada año entre 250,000 y 500,000 personas sufren una lesión en este tejido nervioso (Organización Mundial de la Salud: nota descriptiva No. 384, 2013). La médula espinal, tiene como principal función realizar las conexiones electroquímicas neuronales, relacionadas con el movimiento de los músculos. Cuando existe una lesión en este tejido, la conexión se interrumpe, provocando cuadriplejía o paraplejía.

Desafortunadamente, este problema de salud es irreversible y no existe un método efectivo para contrarrestarlo completamente (Díaz, 2013). Razón por la cual, en los últimos años diversos grupos de investigación se han centrado en buscar alternativas para el diseño de fármacos, que contribuyan a solucionar este padecimiento. Uno de ellos, es el perteneciente al Departamento de Física de la UAM-I a cargo del Dr. Olayo González. Este grupo, desde hace 15 años ha desarrollado una línea de investigación en la que se propone el uso de polímeros. Se ha demostrado que los polímeros son materiales biocompatibles y su función radica en llevar a cabo la reconexión neuronal y la regeneración del sistema nervioso (Zhang et al., 1998). Es este sentido, se ha estudiado la técnica de polimerización por plasma. Debido a que estos materiales poseen propiedades térmicas, eléctricas y ópticas, que los hacen funcionales en aplicaciones biológicas y biomédicas (Förch et al., 2005).

Uno de los polímeros generalmente estudiados es el pirrol. Este material es térmicamente estable para sintetizar y tiene una alta conductividad eléctrica. Álvarez et al., (2015) han realizado estudios *in vivo* que demuestran que el pirrol sintetizado por plasma, polipirrol (PPPy) (Figura 1) promueve la recuperación de las funciones motora y sensorial de lesiones traumáticas de la médula espinal.

Este grupo de investigación, ha determinado que el PPPy tiene la capacidad de interactuar con proteínas. Por ejemplo, las denominadas integrinas, las cuales, son receptores de adhesión celular, donde el reconocimiento integrina-ligando implica una coordinación directa con un ión metálico principalmente (Carman y Springer, 2003).



A $R_1=R_2= -NH_2, R_3= -C\equiv N$ **B** $R_1=R_3= -C\equiv N, R_2= -NH_2$
BR $R_1=R_3= -NH_2, R_2= -C\equiv N$ **R** $R_1= -NH_2, R_2=R_3= -NH_2, R_3= -C\equiv N$ **F** $R_1=R_2= -C\equiv N, R_3= -NH_2$

Figura 1. Estructura química del PPPy. Donde R_1, R_2 y R_3 corresponde a la posición que ocupan los grupos nitrilo ($C\equiv N$) o grupos amino (NH_2) obteniendo 6 combinaciones diferentes.

Las integrinas están constituidas de dos subunidades, denominadas α y β . Ambas son importantes para establecer un sitio de unión con ligandos específicos, ya que se encuentran conectadas a través de enlaces covalentes. Los ligandos que pueden unirse a las integrinas son iones como el Ca^{2+} y Mg^{2+} . También se ha estudiado la interacción con péptidos como el RGD (Arginina-Glicina-Ácido Aspártico) (Nagae et al., 2012). La integrina generalmente analizada es la del tipo $\alpha\beta3$ porque se conocen el sitio activo como se muestra en la siguiente figura.

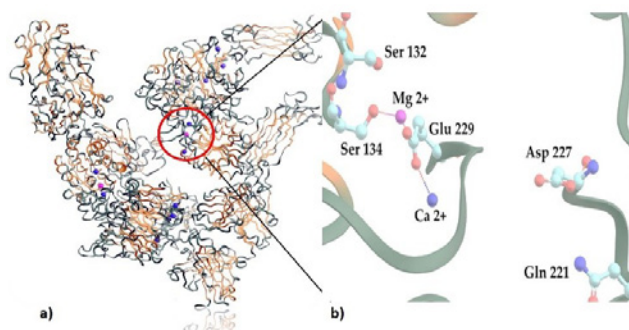


Figura 2. Estructura de la integrina $\alpha\beta3$ resaltando los sitios activos de la proteína (a) y los residuos que participan en la unión (b).

La unión entre la integrina y el PPPy es gracias a la presencia de grupos funcionales como amino (NH_2) y nitrilo ($C\equiv N$), lo cual, se ha demostrado con base en análisis de espectroscopía infrarroja de acuerdo con los estudios de Kumar et al., 2003. En el afán de analizar

las interacciones del biopolímero con diversos grupos funcionales, estos autores propusieron una estructura química del PPPy, tras analizar el comportamiento de los anillos de este polímero durante la síntesis. La estructura propuesta por estos autores es la más reciente que existe. Razón por la cual, en este trabajo se muestra el estudio computacional de la interacción entre la proteína y el biopolímero (integrina-PPPy) utilizando la estructura cristalográfica reportada. Los residuos que participan en el sitio de unión para la mayoría de las combinaciones son Ser 132, Ser 134, Glu 229 y Asp 227 (ver figura 2b). Es importante resaltar que el Asp 227 participa en el sitio activo generando un ambiente negativo para atraer al PPPy, lo cual se refleja en el valor de la energía de unión (ΔG_u). También se sabe que este residuo juega un papel muy importante en la unión con otros ligandos como lo reporta Nagae et al., 2012.

El análisis presentado en este trabajo, se basa en la combinación de los grupos funcionales (NH_2 y $\text{C}\equiv\text{N}$) sobre la estructura del PPPy. La importancia del sistema combinatorio radica esencialmente en que estos grupos funcionales juegan un papel importante en el reconocimiento molecular del PPPy; y se ha determinado que especialmente el grupo amino favorece las interacciones en comparación con el grupo nitrilo. Sin embargo, resulta importante un estudio combinatorio para comprobar la hipótesis hecha por el grupo de investigación.

El estudio mostrado en este trabajo involucra criterios de energía, principalmente se evalúa la energía libre de unión (ΔG_u), la cual, está en función de contribuciones de tipo electrostático y no electrostático. Este análisis, complementa la investigación del grupo de trabajo para sustentar los experimentos realizados *in vivo* y establecer una posible explicación sobre la interacción molecular integrina-PPPy; la cual, será la base para el diseño de biomateriales que contribuyan a la regeneración del tejido nervioso en la lesión traumática de la médula espinal.

Metodología

Estudios de acoplamiento (Docking) de los complejos integrina-PPPy

Los estudios de Docking se realizaron mediante el programa computacional *Autodock Vina* (Trott y Olson, 2010), del cual se seleccionó los mejores modelos y con el programa CHARMM c35b2 (Brooks et al., 2009) se realizó minimización de energía con 100 pasos de *steepest descent*.

Cálculos de energía libre de unión integrina-PPPy contribución electrostática y no electrostática:

Cálculos del tipo electrostático

La energía libre de unión (ΔG_u) para integrina-PPPy se determinó por medio de las contribuciones del tipo electrostático ($\Delta G_{u,elec}$) y no electrostático ($\Delta G_{u,noelec}$) con base en la siguiente expresión:

$$\Delta G_u = \Delta G_{u,elec} + \Delta G_{u,noelec} \quad (1)$$

Donde la $\Delta G_{u,elec}$ es función de la energía de solvatación (ΔG_{sol}) y la energía coulombica (ΔG_{coul}). Esta dependencia se muestra a través de la ecuación:

$$\Delta G_{u,elec} = \Delta G_{sol} + \Delta G_{coul} \quad (2)$$

Donde la ΔG_{sol} se define como la energía necesaria para eliminar el solvente del sitio activo para que el PPPy se enlace con la integrina. Por otro lado, el ΔG_{coul} se refiere a la energía de interacción entre las cargas de la proteína y el PPPy.

Los datos fueron procesados en el programa *Adaptive Poisson-Boltzmann* (Dolinsky et al., 2004), en donde se resolvió la ecuación de Poisson-Boltzmann a pH 7.4 y fuerza iónica 0.5 (parámetros fisiológicos).

Cálculos del tipo no electrostático o no polar

La contribución no electrostática se relacionó con la energía liberada al ocultar el área de la interfase al solvente cuando se formó el complejo (integrina-PPPy). Esta energía es proporcional al cambio en el área accesible al solvente y un parámetro que se asemeja a la tensión superficial (γ) cuyo valor es de $0.021 \text{ kJ/mol}\cdot\text{\AA}^2$ y para el agua se determina el $\Delta G_{u,noelec} = (\gamma) \Delta \text{ASA}_{\text{interfase}}$ (Friedman y Honig, 1995).

Para determinar el área de interfase se utilizó el programa *Visual Molecular Dynamics (VMD)* (Humphrey et al., 1996) a partir de los archivos del complejo y las moléculas aisladas. Dicho cálculo se determinó por medio de la expresión:

$$\Delta G_{u,noelec} = \gamma (\text{ASA}_{\text{integrina-PPPy}} - \text{ASA}_{\text{integrina}} - \text{ASA}_{\text{PPPy}}) \quad (3)$$

Finalmente, se acoplaron las contribuciones electrostáticas y no electrostáticas para calcular el ΔG_u con la ecuación (1).

Resultados y discusión

A continuación, se muestran los resultados obtenidos a través del análisis computacional. En la tabla 1 se observan las contribuciones energéticas, que permitieron analizar la interacción integrina-PPPy. Este análisis se realizó con base en la combinación de los grupos funcionales NH_2 y $\text{C}\equiv\text{N}$ sobre los sitios denominados R_1 , R_2 y R_3 en la estructura del PPPy (ver figura 1).

Tabla 1. Contribución energética para determinar la interacción entre el complejo integrina-PPPy.

Combinatoria: 1 grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ y 2 grupos NH_2				
complejo	ΔG_{sol} (kJ/mol)	ΔG_{coul} (kJ/mol)	ΔG_{noelec} (kJ/mol)	ΔG_{u} (kJ/mol)
$\alpha\text{v}\beta\text{3-A}$	289	2	-20	271
$\alpha\text{v}\beta\text{3-B}$	199	-936	-21	-758
$\alpha\text{v}\beta\text{3-C}$	145	-945	-19	-819
Combinatoria: 2 grupos $\text{C}\equiv\text{N}$ y 1 grupo NH_2				
$\alpha\text{v}\beta\text{3-D}$	278	-1851	-21	-1594
$\alpha\text{v}\beta\text{3-E}$	182	-967	-22	-807
$\alpha\text{v}\beta\text{3-F}$	160	-603	-16	-459

$\Delta G_{\text{u}}^* = \Delta G_{\text{sol}} + \Delta G_{\text{coul}} + \Delta G_{\text{noelec}}$

Con los resultados mostrados en la tabla 1, se determinó que el modelo combinatorio repercute significativamente en el reconocimiento integrina-PPPy. En la primera combinatoria, se obtuvieron dos complejos favorables, $\alpha\text{v}\beta\text{3-B}$ ($\Delta G_{\text{u}} = -758$ kJ/mol) y $\alpha\text{v}\beta\text{3-C}$ ($\Delta G_{\text{u}} = -819$ kJ/mol). Sin embargo, para el segundo caso de combinatoria, los valores reportados del son muy favorables. Y con base en este criterio energético, se determina que el complejo más afín es el denominado $\alpha\text{v}\beta\text{3-D}$.

En el reconocimiento molecular se involucra directamente a los grupos funcionales NH_2 y $\text{C}\equiv\text{N}$, debido a que el grupo de investigación, en trabajos anteriores ha demostrado que éstos tienen mayor afinidad con los sitios activos de la proteína (Colín et al., 2008). Además, se estudió que con un modelo formado por tres grupos NH_2 y otro constituido por tres grupos $\text{C}\equiv\text{N}$, se obtuvo un $\Delta G_{\text{u}} = -447$ kJ/mol para el primer caso, y $\Delta G_{\text{u}} = 12$ kJ/mol para el segundo (datos no mostrados). Lo que permitió formular una hipótesis sobre qué grupo funcional presenta un mejor acoplamiento.

El análisis computacional mostrado en la tabla 1, corresponde a una metodología que ha sido sustentada no solo en éste, sino en otros grupos de investigación (Lira et al., 2013; Reyes et al., 2014; Moral et al., 2016; Serratos

et al., 2016). Donde se ha probado el reconocimiento molecular de diversos sistemas biológicos. Algunos involucrados en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson.

Con base en el criterio energético (tabla 1). Se analizó la interacción molecular entre los aminoácidos del sitio activo de la proteína con el grupo funcional, tal como se muestra en la figura 3. En la cual, se encuentra el complejo más favorable correspondiente a cada una de las combinatorias descritas anteriormente.

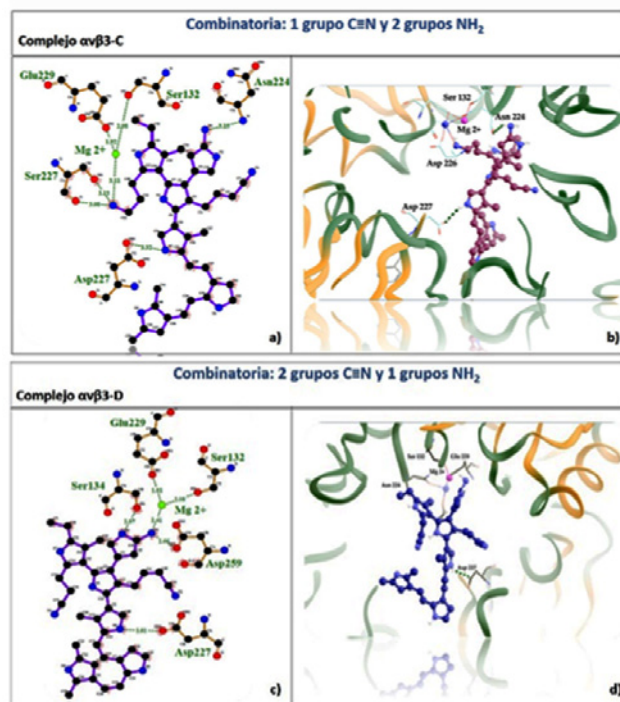


Figura 3. Interacción del complejo con los residuos del sitio activo. (a,b) complejo más favorable ($\alpha\text{v}\beta\text{3-C}$) del modelo combinatorio: 1 $\text{C}\equiv\text{N}$ y 2 NH_2 , (c,d) complejo más favorable ($\alpha\text{v}\beta\text{3-D}$) del modelo combinatorio: 2 $\text{C}\equiv\text{N}$ y 1 NH_2 .

En la figura 3, se observan los complejos más favorables de los modelos combinatorios. Para el primer caso (figura 3a,b), correspondiente a la combinación de un grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ y dos NH_2 la interacción más favorable se llevó a cabo con los residuos Glu 229, Ser 132 y Asp 227. La diferencia más notable de este complejo en comparación con el menos favorable, $\alpha\text{v}\beta\text{3-A}$, radica en que este último no interactuó con el Asp 227, sino que la unión se llevó a cabo solamente con Ser 132, Glu 229 y Ser 134. Este primer análisis, mostró indicios de que el Asp 227 contribuye notablemente al reconocimiento molecular.

Siguiendo en el mismo modelo combinatorio, el complejo $\alpha\text{v}\beta\text{3-B}$ además de estar unido a Ser 132 y Glu 229,

interactúa con un Asp 227; y como se observa en la tabla 1, tiene el segundo mejor valor de

El caso correspondiente a la combinación de dos grupos $C\equiv N$ y uno NH_2 . El complejo $\alpha\beta 3$ -D, fue el más favorable, ya que se unió a residuos como: Glu 229, Ser 134, Ser 132, Asp 227 y Asp 259 (ver figura 3c,d). En este caso, se acopló a un Asp localizado en el sitio activo de la arginina (Asp 227) y a uno más (Asp 259) cercano a dicho sitio. Como se muestra en la figura 3 c, la unión se logró gracias a que estos residuos se encuentran cargados negativamente, lo que permitió su interacción con los átomos de N del PPPy. Además los puentes de hidrógeno jugaron un papel importante en la unión.

Los complejos $\alpha\beta 3$ -E y $\alpha\beta 3$ -F formaron uniones con Glu 229 y Ser 132 principalmente. A diferencia del complejo más favorable ($\alpha\beta 3$ -D). Esto comprobó que el residuo Asp, mejora los sitios de unión, con una contribución electrostática importante. Además de que la combinación de $C\equiv N$ y NH_2 es fundamental en el reconocimiento molecular integrina-PPPy, porque se tiene un mejor acoplamiento en comparación con los sistemas integrados por tres grupos amino y tres grupos nitrilo, que previamente fueron estudiados en el grupo de investigación.

Finalmente, se realizó un estudio que muestra el potencial electrostático, donde se observó el cambio en las cargas de la proteína al llevarse a cabo la unión con el PPPy.

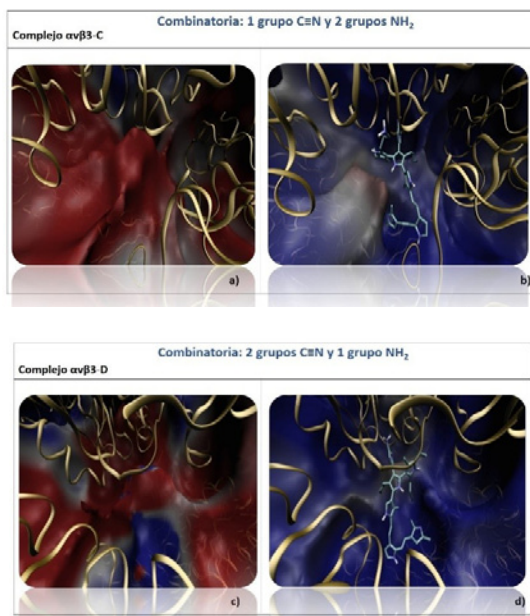


Figura 4. Potencial electrostático. Modelo combinatorio1 $C\equiv N$ y 2 NH_2 : (a) proteína (b) integrina-PPPy. Modelo combinatorio 2 $C\equiv N$ y 1 NH_2 : (c) proteína (d) integrina-PPPy. (Color azul indica cargas positivas y el color rojo cargas negativas).

En la figura 4, se muestran los potenciales electrostáticos correspondientes a las dos combinatorias. Para el primer caso, se observa que la integrina (ver figura 4a) se encuentra cargada negativamente (debido a los residuos presentes en el sitio activo), por lo que atrae al PPPy creando un ambiente electrostático.

Para la segunda combinatoria, al igual que el caso anterior, la integrina (figura 4c) tiene cargas negativas. En éste, la unión resultó más favorable respecto a la primera combinatoria, debido a que el cambio de potencial electrostático que se observa en la figura 4d muestra la zona en la que predominan cargas positivas. Con este análisis, se comprueba que existe reconocimiento molecular integrina-PPPy; el cual se rige por las interacciones electrostáticas y se encuentra directamente gobernado por el modelo combinatorio, quien modifica notablemente la afinidad en el sistema.

Conclusiones

El estudio computacional presentado en este trabajo, demostró que la combinación de los grupos funcionales $C\equiv N$ y NH_2 sobre la estructura cristalográfica del PPPy es fundamental para favorecer el reconocimiento molecular integrina-PPPy en las seis diferentes combinaciones. Sin embargo, la más favorable fue $\alpha\beta 3$ -D (2 grupos $C\equiv N$ y 1 grupo NH_2), por la participación de los aspárticos, provocando un ambiente altamente negativo, por lo que atraen las cargas positivas de los grupos NH_2 , permitiendo así la unión más favorable entre la proteína y el biopolímero, esencialmente por las interacciones del tipo electrostático y en menor proporción las interacciones hidrofóbicas. Este análisis ha permitido complementar los estudios *in vivo* realizados en nuestro grupo de investigación. Por otro lado, los resultados presentados en este trabajo dan pauta a futuras investigaciones para el desarrollo de biomateriales que permitan contrarrestar las lesiones traumáticas de médula espinal.

Agradecimientos

Brenda Anahí Segura Bailón agradece a CONACyT por la beca de posgrado No. 616238 otorgada para los estudios de la Maestría en Ciencias (Ingeniería Química).

Jonathan Osiris Vicente Escobar agradece a CONACyT por la beca de posgrado No. 375880 otorgada para los estudios del Doctorado en Ciencias (Química).

Iris Natzielly Serratos Álvarez agradece al Programa para el Desarrollo Profesional Docente, para el Tipo Superior (PRODEP) por el financiamiento otorgado con No. 12412913. También agradece al el Cuerpo Académico

de Físicoquímica de Superficies (CA31, PRODEP) por el apoyo otorgado.

Iris Natzielly Serratos Álvarez agradece al Laboratorio de Súper Cómputo y Visualización en Paralelo de la UAM-Iztapalapa por el acceso al clúster Yolta.

Referencias

Álvarez L., Salgado H., Olayo R., Cruz G. J., Olayo M. G., Díaz-Ruiz A., Mondragón R., Morales A., Sánchez S., Morales J. (2015). Effect of pyrrole implants synthesized by different methods on spinal cord injuries of rats. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. 36:7-21.

Brooks B.R., Brooks C.L., Mackerell A.D., Nilsson L., Petrella R.J., Roux B., Won, Y., Archontis G., Bartels C., Boresch, S., et al. (2009). CHARMM: the biomolecular simulation program. *J Comput Chem* 30: 1545-1614.

Carman, C.V., Springer T.A. (2003). Integrin avidity regulation: Are changes in affinity and conformation underemphasized? *Curr. Opin. Cell Biol.* 15:547-556. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2003.08.003>. USA. Recuperado el 21 de septiembre de 2017.

Colín E., Olayo M. G., Cruz G.J., Carapia L., Morales J., Olayo R. (2008). Affinity of amine-functionalized plasma polymers with ionic solutions similar to those in the human body. *Progress in Organic Coatings*. 64: 322-326.

Díaz A. (2013). Mecanismos de daño y neuroprotección en la lesión traumática de la médula espinal. *Mensaje Bioquímico*. 37:69-108.

Dolinsky T. J., Nielsen, J. E., McCammon, J. A., Baker, N. A. (2004). PDB2PQR: An Automated Pipeline for the Setup of Poisson-Boltzmann Electrostatics Calculations. *Nucleic Acids Res.* 32: 665-667.

Förch R., Zhang Z., Knoll A., (2005). Soft plasma treated surfaces: Tailoring of structure and properties for biomaterial applications. *Plasma Processes and Polymers*. 2:351-372.

Friedman R. A., Honig B. A. (1995). Free Energy Analysis of Nucleic Acid Base Stacking in Aqueous Solution. *Biophys. J.* 69:1528-1535.

Humphrey W., Dalke A., Schulten K. (1996) VMD: Visual molecular Dynamics. *J Mol Graph* 14: 33-38, 27-28.

Kumar S. D., Nakamura K., Nishiyama S., Ishii S., Noguchi H., Kashiwagi K., Yoshida Y. (2003). Optical and electrical

characterization of plasma polymerized pyrrole films. *Applied Physics*. 93: 2705-2711.

Lira, K.I., García, P., Serratos, I.N., Palomera M., Figueroa, M. del P., Campos, V., Meraz, M.A. (2013). Molecular mechanism of tau aggregation induced by anionic and cationic dyes. *J Alzheimers Dis.* 35: 319-34.

Moral, A.I., Leyva, R., Ocampo, R., Mendoza, J., Serratos, I.N., Salazar, J.J. (2016) Removal of ronidazole and sulfamethoxazole from water solutions by adsorption on granular activated carbon: equilibrium and intraparticle diffusion mechanisms. *Adsorption*. 22:89-103.

Nagae M., Re S., Mihara E., Nogi T., Sugita Y., Takagi J. (2012). Crystal structure of $\alpha 5\beta 1$ integrin ectodomain: atomic details of the fibronectin receptor. *JCB*. 1: 131-140.

Organización Mundial de la Salud: nota descriptiva No. 384. (2013). "Lesiones medulares". <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/es/>. Recuperado el 21 de septiembre de 2017.

Reyes, F., Arroyo, A., Garcia, P., Serratos, I.N., Zubillaga, R.A. (2014) Effects of pH on the association between the inhibitor cystatin and the proteinase chymopapain. *Protein Pept Lett.* 22:239-47.

Serratos, I.N., Castellanos, P., Pastor, N., Millán, C., Colín, A.L., Rembao, D., Pérez, R., Cabrera, N., Sánchez, A., Gómez, I., Rangel, E., Santamaría, A. (2016) Early expression of the receptor for advanced glycation end products in a toxic model produced by 6-hydroxydopamine in the rat striatum. *Chem Biol Interact.* 249:10-18.

Trott O., Olson A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*. 31: 455-461.

Zhang J., Wu M.Z., Pu, T. S., Zhang R.P., Jin Z.S., Tong D.Z., Zhu D. X., Zhu F. Y., Cao J. Q. (1998). The conductive behavior and structural characteristics in the 1-beam implanted layer of plasma-polymerized pyrrole film. *Appl Polym.* 69:1743-1751.