

Índice General

Índice General.....	3
Índice de Tablas.....	6
Índice de Figuras	7
Resumen	10
Abstract.....	11
Introducción	12
1. Antecedentes Generales	12
1.1 Transportadores de monoaminas	12
2. Transportador de Serotonina (SERT).....	13
2.1 SERT y su relación con trastornos de la personalidad.....	13
2.2. SERT: Mecanismo.....	14
2.3 Transportador de Leucina como molde estructural.	15
3. Serotonina.....	18
3.1. Estructura química.....	18
4. Derivados de Fenilisopropilamina.....	19
4.1. Anfetamina	20
4.2. Metanfetamina.....	20
4.3. MDA	21
4.4 MDMA	22
Hipótesis y Objetivos.....	23
Materiales y Métodos	24
1. Recursos	24
1.1 Programas (Software).....	24
1.2 Equipamiento computacional	25
2 Modelos estructurales de SERT e inhibidores/ligando.....	25
2.1 Estructura de SERT.....	25
2.2 Obtención de la estructura de ligandos y optimización de su geometría. .	25
3 Estudios de Acoplamiento Molecular (“ <i>Docking</i> ”).	26

3.1 Preparación de los archivos de SERT y ligandos.	26
3.2 Selección y tamaño de la grilla	27
3.3 Acoplamiento de los ligandos con SERT	27
4 Parametrización de ligandos.	28
5 Simulación de Dinámica Molecular.....	28
5.1 Construcción del sistema.....	28
5.2 Parámetros de la simulación de Dinámica Molecular	29
Resultados	32
Cálculo de Potencial Electrostático (Adaptive Poisson-Boltzmann Solver, APBS)	32
Descripción de los sitios de unión.	34
Acoplamiento molecular.....	34
<i>Ligandos en S2</i>	35
<i>Ligandos en S1</i>	37
Mecanismo de Transporte	40
5-HT	41
MDA y MDMA.....	44
Potenciales electrostáticos de SERT con ligandos 5-HT, MDMA y MDA.	50
Aminoácidos que interactúan con los ligandos MDA y MDMA en SERT.....	54
ANF y MANF.....	55
Potenciales electrostáticos de SERT con ligandos ANF y MANF.....	60
Aminoácidos que interactúan con los ligandos ANF y MANF en SERT.	65
Aminoácidos que interactúan en la vía de transporte de todos los ligandos.....	65
Flexibilidad general de SERT.....	68
Aminoácidos en la puerta de salida	69
Conclusiones	70
Referencias.....	71
Anexo.....	77
1. Metodologías computacionales.	77

1.1 Acoplamiento molecular.....	77
1.2 Parametrización molecular.....	78
1.3 Minimización de Energía.....	78
1.4 Dinámica molecular	78
1.5 Dinámica molecular dirigida (SMD).....	79
2. Metodologías de análisis	80
2.1 Energías de unión (ΔG)	81
2.2 Desviación Cuadrática Media (RMSD).....	81
2.3 Fluctuación Cuadrática Media (RMSF)	81
2.4 Potencial Electrostático (Adaptive Poisson-Boltzmann Solver, APBS).....	82
3. Estructura de SERT.	83
4. RMSD para los complejos SERT-ligandos.	84
5. RMSF para los complejos SERT-ligandos.....	85

Índice de Tablas

Tabla 1. Comparación de los valores de K_i (μM) en SERT.	20
Tabla 2. Ligandos y sus estructuras.	26
Tabla 3. Tiempos de Dinámica Molecular utilizados para cada ligando	30
Tabla 4. Valores de los vectores utilizados para los distintos ligandos.	31
Tabla 5. Energía de unión para los complejos proteína-ligandos más estables en S1 y S2.	35
Tabla 6. Interacciones en los puntos A, B y C con 5-HT a diferentes tiempos de simulación.	42
Tabla 7. Aminoácidos de SERT que interactúan con 5-HT.	44
Tabla 8. Interacciones en los puntos A, B y C con MDA a diferentes tiempos de simulación.	46
Tabla 9. Interacciones en los puntos A, B y C con MDMA a diferentes tiempos de simulación.	48
Tabla 10. Aminoácidos y regiones estructurales que interactúan con el ligando MDA y MDMA en su paso por el Transportador.	54
Tabla 11. Interacciones en los puntos A, B y C con ANF a diferentes tiempos de simulación.	56
Tabla 12. Interacciones en los puntos A, B y C con MANF a diferentes tiempos de simulación.	58
Tabla 13. Aminoácidos y regiones estructurales que interactúan con ANF y MANF en su paso por el Transportador.	65

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema de la actividad sináptica de serotonina.	14
Figura 2. Modelo de acceso alterno de la translocación del sustrato para los transportadores de monoamina	15
Figura 3. Topología de Leu ^T _{Aa} en la bicapa lipídica de la membrana celular.....	16
Figura 4. Topología del modelo de SERT.....	17
Figura 5. Estructura química de 5-HT.....	19
Figura 6. Similitud estructural entre serotonina (A) y derivado de fenilisopropilamina (Anfetamina) (B).	19
Figura 7. Estructura química de 1-fenilpropan-2-amina o Anfetamina.	20
Figura 8. Estructura química de <i>N</i> -metil-1-fenilpropan-2-aminao Metanfetamina. 21	
Figura 9. Estructura química de 1-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il)propan-2-amida o MDA	21
Figura 10. Estructura química de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)- <i>N</i> -metilpropan-2-amina o MDMA	22
Figura 11. Esquema de la preparación del sistema.....	29
Figura 12. SERT y serotonina en el sitio de unión 2.	31
Figura 13. Mapa de potencial electrostático de SERT.	33
Figura 14. Descripción de S1 y S2.	34
Figura 15. Ligandos en el S2.....	36
Figura 16. Interacciones de los ligandos en S2	37
Figura 17. Ligandos en S1.	38
Figura 18. Interacciones de los ligandos en S1.	39
Figura 19. Ejemplo de Perfil de fuerza.....	40
Figura 20. Perfil de fuerza promedio para el complejo 5-HT/SERT.	41
Figura 21. Interacciones de 5-HT en SERT	42
Figura 22. Aminoácidos en la vía de translocación de 5-HT.....	44
Figura 23. Perfil de fuerza promedio para el complejo MDA/SERT.	45
Figura 24. Interacciones de MDA en SERT.....	46

Figura 25. Perfil de fuerza promedio para el complejo MDMA/SERT.	47
Figura 26. Interacciones de MDMA en SERT	48
Figura 27. Perfil de fuerza promedio para los complejos de SERT con 5-HT, MDA y MDMA	49
Figura 28. Potencial electrostático para SERT en complejo con MDMA y MDA en S2.	51
Figura 29. MDMA y MDA en S2 durante la dinámica.....	51
Figura 30. Potencial electrostático para SERT en complejo con MDA y MDMA en S1.	52
Figura 31. MDMA y MDA en S1 durante la dinámica.....	53
Figura 32. Potencial electrostático para SERT en complejo con 5-HT en S1 y S2.	53
Figura 33. Perfil de fuerza promedio para el complejo ANF/SERT.	55
Figura 34. Interacciones de ANF en SERT.....	56
Figura 35. Perfil de fuerza promedio para el complejo MANF/SERT.	57
Figura 36. Interacciones de MANF en SERT	58
Figura 37. Perfil de fuerza promedio superpuestos para los complejos de SERT con 5-HT, ANF y MANF.	59
Figura 38. Potencial electrostático para SERT en complejo con ANF y MANF en S2.	61
Figura 39. Potencial electrostático para MANF en S2.	62
Figura 40. Potencial electrostático para ANF en S2.	62
Figura 41. Potencial electrostático para SERT en complejo con ANF y MANF en S1.	63
Figura 42. Potencial electrostático para MANF en S1.	63
Figura 43. Potencial electrostático para ANF en S1.	64
Figura 44. Perfil de fuerza promedio superpuestos para los complejos de SERT con 5-HT, ANF, MANF, MDMA, y MDA.....	66
Figura 45. Dominios implicados en el paso de los ligandos por el Transportador de serotonina.	67
Figura 46. Interacciones identificadas con los ligandos	67

Figura 47. Fluctuación de lazo extracelular EL4.	68
Figura 48. Aminoácidos encontrados en la salida de la proteína SERT.	69
Figura 49. Gráfico del promedio de la desviación de raíz cuadrática media v/s Tiempo para SERT. SERT-ligandos.....	85