
**IDENTIFICACIÓN DEL SITIO DE UNIÓN DE PIP2 EN CANALES TRP:
DESCIFRANDO LOS EFECTOS ESTRUCTURALES DE LA
MODULACIÓN DE LA FAMILIA TRP POR FOSFOLÍPIDOS****LUIS GONZALO ESPINOZA ARCOS
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA****RESUMEN**

Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) ha sido reconocido como un importante modulador de canales Receptores de Potencial Transitorio (TRP), como también de canales de rectificación y proteínas de señalización. PIP2 actúa como fosfolípido de anclaje para el reclutamiento de proteínas a la membrana plasmática para su posterior activación y transducción de señales celulares. Los canales TRP son uno de los miembros más recientes descubiertos de la superfamilia de canales iónicos activados por ligando y la evidencia actual indica que están expresados de manera ubicua. Los TRPs pueden ser modulados por estímulos endógenos tales como: temperatura, pH, estímulos mecánicos, ligandos endógenos y sintéticos, entre otros. Se ha demostrado que PIP2 es crucial para la recuperación desde estados desensibilizados de los canales TRPV1 y TRPM8, dos de los miembros más estudiados del subgrupo de canales Termo-TRP. El conocimiento detallado de la función y modulación de los TRPs ha sido foco de interés por su potencial uso como blanco terapéutico para enfermedades relacionadas al dolor. En este trabajo se utilizaron simulaciones moleculares de grano grueso para dilucidar posibles sitios de unión de PIP2 en canales tipo TRP. Se realizó el *backmapping* de las proteínas para estudiar los TRPs en modelos atómicos, en los cuales se encontró afinidad de estos canales por aminoácidos con carga positiva. Adicionalmente, mediante información de secuencia y estructura en literatura, se analizó el efecto de aminoácidos claves (argininas y lisinas) en la interacción entre PIP2 y los canales TRPV1, TRP1, TRPM8, TRPC6 y Kir 2.2, que mediante alineamientos de secuencias nos permiten plantear nuevas interrogantes para el estudio de estos canales iónicos.

ABSTRACT

Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) has been recognized as an important modulator of Transient Receptor Potential Receptor (TRP) channels, as well as rectifier channels and signaling proteins. PIP₂ acts as an anchor phospholipid for the recruitment of proteins to the plasma membrane for subsequent activation and cellular signal transduction. TRP channels are one of the most recently discovered members of the ligand-activated ion channel superfamily and current evidence indicates that they are ubiquitously expressed. TRPs can be modulated by endogenous stimuli such as: temperature, pH, mechanical stimuli, endogenous and synthetic ligands, among others. PIP₂ has been shown to be crucial for the recovery from desensitized states of TRPV1 and TRPM8 channels, two of the most studied members of the Thermo-TRP channel subgroup. Detailed knowledge of the function and modulation of TRPs has been a focus of interest for their potential use as a therapeutic target for pain-related diseases. In this work, coarse-grained molecular simulations were used to elucidate possible PIP₂ binding sites in TRP channels. Protein backmapping was performed to study TRPs in atomic models, in which affinity of these channels for positively charged amino acids was found. Additionally, by means of sequence and structure information in literature, the effect of key amino acids (arginines and lysines) in the interaction between PIP₂ and TRPV1, TRP1, TRPM8, TRPC6 and Kir 2.2 channels was analyzed, which by means of sequence alignments allow us to raise new questions for the study of these ion channels.