

ÍNDICE GENERAL

Índice de figuras	II
Índice de cuadros	III
Resumen	IV
Abstract	V
1. Marco teórico	1
1.1. Trastorno Obsesivo-Compulsivo	1
1.1.1. Sintomatología	2
1.1.2. Tratamientos farmacológicos	2
1.1.3. Causas	3
1.2. Los transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT)	5
1.2.1. EAAT3	7
1.2.2. Glutamato y Cisteína	7
1.2.3. Modulación Sináptica	8
1.2.4. EAAT y su relación con el TOC	9
1.3. Modelo de inhibición	10
1.4. Reposicionamiento de Fármaco	10
2. Hipótesis	12
3. Objetivos	13
4. Metodología	14
4.1. Obtención de la estructura 3D de la proteína EAAT3	14
4.1.1. Identificación de proteína homóloga	14
4.1.2. Modelamiento por Homología	15
4.1.3. Minimización	15
4.2. Simulación de acoplamiento molecular	16
4.2.1. Identificar posibles sitios de unión en EAAT3 que puedan estar siendo afectados por el residuo R447.	16
4.2.2. Simulación de acoplamiento molecular proteína-ligando	17
4.2.3. Mutación in silico de EAAT3 del residuo R447 y simulación de acoplamiento molecular	18
4.2.4. Reevaluación del acoplamiento molecular con PLIP	18
4.3. Virtual Screening con inteligencia artificial CNN	19
5. Resultados y discusión	21
5.1. Estructura tridimensional	21
5.2. Minimización	24
5.3. Sitios de Unión	25
5.4. Mutación y Docking Molecular	26
5.5. Reevaluación Docking con PLIP	27
5.6. Virtual Screening con CNN	28
6. Conclusión	32
Referencias	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Topología EAAT	5
Figura 1.2: Diagrama de transporte	6
Figura 1.3: Modulación Sináptica del Glutamato.	8
Figura 4.1: La ilustración del procedimiento metaPocket 2.0.	17
Figura 4.2: Resumen de CNN entrenada.	20
Figura 5.1: Secuencia aminoacídica de EAAT3	21
Figura 5.2: BLASTp de la secuencia aminoacídica de EAAT3.	21
Figura 5.3: Estructura cristalográfica de 5LLM.	22
Figura 5.4: Gráfico de puntaje DOPE de loops refinados.	22
Figura 5.5: Trímero de EAAT3	23
Figura 5.6: Sistema de EAAT3 luego de Minimización.	24
Figura 5.7: Resultados ProSA-web	24
Figura 5.8: Gráfico de Ramachandran del monómero de EAAT3.	25
Figura 5.9: Pocket con el residuo R447.	26

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1.1: Criterios del DSM-5 para el TOC	2
Cuadro 1.2: Nomenclatura de la familia EAAT	5
Cuadro 1.3: Localización EAAT.	6
Cuadro 1.4: Reposicionamiento de fármacos.	11
Cuadro 5.1: Docking Wildtype vs Mutada.	27
Cuadro 5.2: Análisis PLIP EAAT3 Wildtype y Mutado.	28
Cuadro 5.3: Energía UCPH-101 vs nuevo fármaco.	29
Cuadro 5.4: Galantamina vs Fluticasona furoato.	30
Cuadro 5.5: Interacciones del complejo galantamina-EAAT3	30