

Contenido

Resumen	4
Abstract	5
Agradecimientos	6
1.- Introducción	7
1.1.- Canales Iónicos.	7
1.2.- Tipos de Canales Iónicos.	8
1.3.- Familia de Canales de Potasio.	8
1.3.1.- Canales de potasio activados por voltaje (KV).	9
1.3.2.- Canales de potasio activados por calcio (KCa)	11
1.3.3.- Canales de potasio de dos dominios de poro (K2P).	12
1.4.- Farmacóforo.	14
1.4.1.- Farmacóforos de referencia.	15
1.4.2.- Farmacóforo con acción antagonista en los canales TASK-1 y Kv1.5	16
1.4.3.- Farmacóforo agonista de los canales TREK-2, BKCa y hERG.	19
1.5.- Compuestos Naturales.	21
2.- Hipótesis	22
3.- Objetivo General y Específicos.	23
3.1.- Objetivo General.	23
3.2.- Objetivos Específicos.	23
4.- Metodología	24
4.1.- Diagrama Metodología.	24
4.2.- Generación de la Base de Datos de Compuestos Naturales (CN).	24
4.3.- Cribado virtual basado en los farmacóforos de referencia.	26
4.4.- Obtención y preparación de las estructuras de los canales de potasio. ..	27
4.5.- Realizar cribado virtual de alto rendimiento basado en estructura entre los 5000 mejores CNs y los canales de potasio.	28
4.6.- Cálculos de energía libre de unión (MMGBSA)	29
4.7.- Dinámica molecular de los complejos canal de potasio - CN agonista/antagonista obtenidos desde los acoplamiento moleculares.	29
4.8.- Cálculos de desviación media cuadrática (RMSD).	30
4.9.- Análisis de contactos/interacción entre el compuesto natural y los residuos del sitio de unión de la proteína.	31
5.- Resultados y Discusión	32

5.1.- Generar una Base de Datos Unificada de compuestos naturales, mediante el uso de BDs en línea.....	32
5.2.- Realizar un cribado virtual basado en los farmacóforos de referencia agonista y antagonista.....	32
5.3.- Cribados basados en estructura.....	33
5.4.- Criterios de selección del CN candidato a agonista	35
5.5.- Criterios de selección del CN candidato a antagonista.	37
5.6.- Realizar una dinámica molecular para cada canal con el CN correspondiente, e interpretar los resultados mediante análisis de trayectorias.....	39
5.6.1.- Análisis de la trayectoria del ligando CNP0365981 con el canal hERG.....	39
5.6.2.- Análisis de la trayectoria del ligando CNP0365981 con el canal BKCa.....	43
5.6.3.- Análisis de la trayectoria del ligando CNP0365981 con el canal TREK-2.....	46
5.6.4.- Análisis de trayectoria del ligando ZINC9708083 en el canal TASK-1.....	49
5.6.5.- Análisis de trayectoria del ligando ZINC9708083 con el canal Kv1.5.....	51
6.- Conclusión.....	55
7.- Bibliografía.....	56
8.- Imágenes y Tablas suplementarias.....	64