

# Índice

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>5</b>
<b>ABREVIATURAS Y UNIDADES DE MEDIDAS</b>	<b>6</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>10</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>11</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>12</b>
1.1. Hipótesis . . . . .	25
1.2. Objetivos . . . . .	25
1.2.1. Objetivo General . . . . .	25
1.2.2. Objetivos Específicos . . . . .	25
<b>2. METODOLOGÍA</b>	<b>26</b>
2.1. Modelamiento por Homología . . . . .	26
2.2. Preparación de Sistemas Moleculares . . . . .	28
2.3. Minimización de Energía y Simulación de Dinámica Molecular . . . . .	30
2.4. Simulación de Acoplamiento Molecular . . . . .	32
2.5. Herramientas de Evaluación . . . . .	37
2.5.1. Hole . . . . .	37
2.5.2. RMSD . . . . .	38
2.5.3. Gráficos de Ramachandran . . . . .	38
<b>3. RESULTADOS</b>	<b>40</b>
3.1. Modelamiento por Homología . . . . .	40
3.2. Minimización de Energía . . . . .	44
3.3. Dinámica Molecular . . . . .	45
3.4. Simulación de Acoplamiento Molecular . . . . .	53
<b>4. DISCUSIÓN</b>	<b>69</b>
<b>5. CONCLUSIÓN</b>	<b>83</b>
<b>6. REFERENCIAS</b>	<b>84</b>
<b>7. ANEXOS</b>	<b>95</b>
7.1. Material Suplementario . . . . .	95
7.1.1. <i>Scripts</i> . . . . .	97
Archivo de alineamiento TASK1-TRAAK.ali: . . . . .	97
Archivo de construcción de modelo TASK-1, model_TASK1.py: . . . . .	97

Archivo de alineamiento TASK3-TRAAK.ali: . . . . .	98
Archivo de construcción de modelo TASK-3, model_TASK3.py: . . .	98
Archivo de alineamiento TASK2-TRAAK.ali: . . . . .	99
Archivo de construcción de modelo TASK-2, model_TASK2.py: . . .	99
Archivo de Configuración NAMD: Minimización y DM de TASK-1 .	100
Archivo de Configuración NAMD: Minimización y DM de TASK-3 .	102
Archivo de Configuración NAMD: Minimización y DM de TASK-2 .	104

## Índice de figuras

1.	Propiedades esenciales de los canales de potasio . . . . .	12
2.	Topología transmembranal de un dominio de poro de un canal $K^+$ . . . . .	13
3.	Regiones estructurales del poro de un canal $K^+$ . . . . .	14
4.	Representación del ciclo de iones $K^+$ en el filtro de selectividad . . . . .	15
5.	Estructura en estado cerrado y abierto de un canal $K^+$ . . . . .	16
6.	Árbol filogenético sin raíz de la superfamilia de canales iónicos $K^+$ . . . . .	17
7.	Topología transmembranal de las familias de canales $K^+$ . . . . .	18
8.	Acceso bifurcado creado por la capucha extracelular . . . . .	20
9.	Estructura química de A1899 . . . . .	23
10.	Vista lateral de la estructura cristalográfica del canal $K_{2P}$ TRAAK . . . . .	26
11.	Etapas de modelamiento por homología implementado en Modeller . . . . .	27
12.	Representación esquemática de la configuración 2,4 del filtro de selectividad .	29
13.	Representación esquemática de las condiciones periódicas de borde . . . . .	32
14.	Sitios de unión de A1899 determinados electrofisiológicamente en TASK-1 .	34
15.	Rotación de los ángulos $\phi$ y $\psi$ ilustrados en el gráfico de Ramachandran . . .	39
16.	Comparación de los diámetros del poro iónico de TRAAK, KcsA y KvAP . .	41
17.	Gráficos de Ramachandran para los modelos de canales $K_{2P}$ construidos . . .	43
18.	Energía de minimización para los 3 sistemas . . . . .	44
19.	Gráficos de Ramachandran para los modelos de canales $K_{2P}$ construidos . . .	47
20.	Gráficos de energía durante la trayectoria de DM para los 3 sistemas . . . . .	49
21.	Gráficos de temperatura durante la trayectoria de DM para los 3 sistemas . .	50
22.	Gráficos de presión durante la trayectoria de DM para los 3 sistemas . . . . .	51
23.	RMSD de los 3 modelos de canales $K_{2P}$ durante la trayectoria de DM . . . . .	52
24.	Correlación entre los valores de $IC_{50}$ y puntajes de acoplamiento . . . . .	54
25.	Gráficos de energía durante la trayectoria de DM para los 4 complejos obtenidos por <i>docking</i> . . . . .	55
26.	Complejo TASK-1/A1899 luego de 10 ns de DM . . . . .	58
27.	Enlaces de hidrógeno en el complejo TASK-1/A1899 durante 10 ns de DM .	59
28.	Interacciones del complejo TASK-1/A1899 luego de 10 ns de DM . . . . .	60
29.	Complejo TASK-3/A1899 luego de 10 ns de DM . . . . .	61
30.	Enlaces de hidrógeno en el complejo TASK-3/A1899 durante 10 ns de DM .	62
31.	Interacciones del complejo TASK-3/A1899 luego de 10 ns de DM . . . . .	63

32.	Complejo TASK-2/A1899 luego de 10 ns de DM . . . . .	64
33.	Enlaces de hidrógeno en el complejo TASK-2/A1899 durante 10 ns de DM .	65
34.	Interacciones del complejo TASK-2/A1899 luego de 10 ns de DM . . . . .	66
35.	Complejo TRAAK/A1899 luego de 10 ns de DM . . . . .	67
36.	Enlace de hidrógeno en el complejo TRAAK/A1899 durante 10 ns de DM . .	68
37.	Interacciones del complejo TRAAK/A1899 luego de 10 ns de DM . . . . .	68
38.	Alineamiento de los 15 canales K <sub>2P</sub> humanos . . . . .	96

## Índice de cuadros

1.	Nomenclatura de los canales de potasio con 2 dominios de poro . . . . .	21
2.	Valores de $IC_{50}$ de A1899 para distintos canales de potasio $K_{2P}$ humanos . .	23
3.	Porcentaje de identidad entre canales $K_{2P}$ en estudio y cristalizados . . . . .	42
4.	Valores de RMSD para los modelos construidos . . . . .	42
5.	Estadísticas del gráfico de Ramachandran para los modelos construidos . . .	43
6.	Valores de RMSD para los modelos minimizados . . . . .	45
7.	Estadísticas del gráfico de Ramachandran para los modelos minimizados . .	45
8.	Valores de RMSD para los modelos luego de DM . . . . .	46
9.	Estadísticas del gráfico de Ramachandran para los modelos luego de DM . .	46
10.	Equivalencias de residuos involucrados en la interacción con A1899 entre canales $K_{2P}$ . . . . .	53
11.	Resumen de resultados de acoplamientos y datos biológicos para los canales $K_{2P}$ analizados . . . . .	54
12.	Interacciones entre residuos reportados en el sitio de unión de A1899 en el complejo TASK-1/A1899 . . . . .	80
13.	Interacciones entre residuos reportados en el sitio de unión de A1899 en el complejo TASK-3/A1899 . . . . .	80
14.	Interacciones entre residuos reportados en el sitio de unión de A1899 en el complejo TASK-2/A1899 . . . . .	81
15.	Interacciones entre residuos reportados en el sitio de unión de A1899 en el complejo TRAAK/A1899 . . . . .	81