

Índice

Introducción	9
1.1. Las interacciones proteína-proteína (PPIs)	9
1.2. La familia de canales TRP	10
1.2.1. Subfamilia de canales TRP canónicos (TRPC)	12
1.2.2. Interacciones proteína-proteína en TRPC	14
1.3. Proteínas 14-3-3	15
1.4. Perspectivas de investigación	17
Hipótesis	18
Objetivo General	18
Objetivos Específicos	18
Metodología	19
5.1. Identificación de motivos de secuencia y residuos de contacto en la interacción TRPC3:14-3-3 η	19
5.2. Acoplamiento molecular del complejo TRPC3:14-3-3 η	22
5.3. Simulación molecular del complejo TRPC3:14-3-3 η	25
5.4. Cálculos de energía libre y simulaciones coarse-grained	26
Resultados	28
6.1. Búsqueda de motivos de unión a proteínas 14-3-3 en el canal TRPC3.	28
6.2. Predicción de residuos de contacto de la interfaz de unión de TRPC3 con 14-3-3 η	30
6.3. Docking del complejo TRPC3:14-3-3 η	32
6.3.1. Docking Monómero TRPC3/Monómero 14-3-3 η	34
6.3.2. Docking Dímero TRPC3/Monómero 14-3-3 η	35
6.3.3. Docking Dímero TRPC3/Dímero 14-3-3 η	36
6.4. Dinámica molecular del complejo TRPC3:14-3-3 η	39
6.5. Simulaciones coarse grained y cálculos de energía libre	45
Discusión y Conclusiones	49
Referencias	54

Índice de Tablas

Tabla 1. Motivos de unión a 14-3-3 en TRPC3 predichos por SCANSITE.	28
Tabla 2. Motivos de unión a 14-3-3 en TRPC3 predichos por 14-3-3 Pred.	29
Tabla 3. Motivos de unión consenso entre los predictores SCANSITE y 14-3-3 Pred.	29
Tabla 4. Residuos de contacto predichos por EVCouplings en sitios consenso.	30
Tabla 5. Residuos de contacto predichos por BIPSPI (Modo Estructural) en sitios consenso.	31
Tabla 6. Puntajes <i>docking</i> para la interacción Monómero TRPC3 / Monómero 14-3-3 η	34
Tabla 7. Puntajes <i>docking</i> para la interacción Dímero TRPC3 / Monómero 14-3-3 η	36
Tabla 8. Puntajes <i>docking</i> para la interacción Dímero TRPC3 / Dímero 14-3-3 η	37
Tabla 9. Comparación de las poses seleccionadas a partir de las pruebas de <i>docking</i> .	38
Tabla 10. Distancia promedio de los contactos relevantes en el confórmero del Sitio 1	41
Tabla 11. Distancia promedio de los contactos relevantes en el confórmero del Sitio 6	44

Índice de Figuras

Figura 1. Topología general de los canales TRP en membrana	11
Figura 2. Esquema metodología para la identificación de motivos de unión a 14-3-3 en TRPC3.	21
Figura 3. Esquema del protocolo de <i>docking</i> de complejos asociados a la membrana celular	23
Figura 4. Estructuras utilizadas para cada una de las aproximaciones de <i>docking</i>	24
Figura 5. Proyección estructural de los motivos de unión consenso a 14-3-3 en el canal TRPC3	32
Figura 6. Residuos definidos en las restricciones de los cálculos de <i>docking</i>	33
Figura 7. Confórmeros seleccionados en <i>docking</i> Monómero TRPC3/Monómero 14-3-3 η	35
Figura 8. Confórmeros seleccionados en <i>docking</i> Dímero TRPC3/Monómero 14-3-3 η	36
Figura 9. Confórmero seleccionado en <i>docking</i> Dímero TRPC3/Dímero 14-3-3 η	37
Figura 10. Mapas de contacto de residuos entre 14-3-3 η y TRPC3 en el confórmero del Sitio 1	40
Figura 11. Distancia entre pares de residuos para el confórmero del Sitio 1	42
Figura 12. Mapas de contacto de residuos entre 14-3-3 η y TRPC3 en el confórmero del Sitio 6.	43
Figura 13. Distancia entre pares de residuos para el confórmero del Sitio 6.	45
Figura 14. Esquema de la coordenada de reacción usada para estimar la afinidad de unión de TRPC3 con 14-3-3 η	46
Figura 15. Perfil de energía de unión para el confórmero del Sitio 1	47
Figura 16. Perfil de energía de unión para el confórmero del Sitio 6	48