
**INTERACCIONES PROTEÍNA-PROTEÍNA ASOCIADAS A CANALES TRP: UN
PROTOCOLO COMPUTACIONAL EFICIENTE PARA LA
CARACTERIZACIÓN DE MACROCOMPLEJOS****NICOLÁS PEÑA VILCHES
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA****RESUMEN**

Las interacciones proteína-proteína (PPIs) modulan una gran cantidad de funciones a nivel celular, logrando controlar procesos metabólicos, la regulación y expresión de proteínas en la membrana celular, entre otros fenómenos biológicos. Una asociación proteína-proteína corresponde a contactos físicos que pueden establecerse mediante interacciones electrostáticas e hidrofóbicas entre residuos superficiales que conforman la interfaz de unión de un complejo proteico. Existe evidencia de la formación de complejos proteína-proteína en miembros de la familia de canales iónicos Receptores de Potencial Transitorio (TRP). Específicamente, los canales de la subfamilia TRPC (canónicos o clásicos) han mostrado interactuar con proteínas externas denominadas “*partners*”, cuya asociación proteína-proteína podría modular procesos relacionados con enfermedades neurológicas y cardíacas. En el presente trabajo de tesis, se ha caracterizado a nivel estructural la asociación del canal TRPC3 con la proteína 14-3-3 η , cuya interacción se presume que regula el tráfico y expresión del canal en la membrana plasmática. A través de un análisis computacional, se determinaron las bases estructurales que gobiernan la interacción entre TRPC3 y 14-3-3 η . Para ello, se utilizaron técnicas para la predicción de residuos de contacto en complejos proteína-proteína, protocolos de *docking* específicos para proteínas de membrana, dinámica molecular y cálculos de energía libre empleando modelos *coarse-grained*. A través de este estudio, se identificaron dos regiones de contacto entre las proteínas, las cuales pudieran ser posteriormente estudiadas en el contexto del diseño racional de fármacos para intervenir patologías relacionadas con la asociación de TRPC3 y 14-3-3 η .

ABSTRACT

Protein-Protein Interactions (PPIs) modulate a large number of functions at the cellular level, controlling metabolic processes, the protein regulation and expression at the cell membrane, among other biological phenomena. The protein-protein association corresponds to physical contacts that can be established between proteins through electrostatic and hydrophobic interactions at the binding interface (hotspot) of a protein complex. There is evidence for the formation of protein-protein complexes in members of the Transient Receptor Potential (TRP) ion channel family. Specifically, channels of the TRPC subfamily (canonical or classical) have been shown to interact with external proteins called *partners*, whose protein-protein association could modulate processes related to neurological and cardiac diseases. In the present thesis work, the association of the TRPC3 channel with the 14-3-3 η protein has been characterized at a structural level. This interaction is thought to regulate the traffic and expression of the channel at the plasma membrane. Through computational analyses, the structural bases modulating the interaction between TRPC3 and 14-3-3 η were determined. To do that, techniques for the prediction of contact residues in protein-protein complexes, specific docking protocols for membrane proteins, molecular dynamics, and free energy calculations using coarse-grained models were used. Through this study, two contact regions between TRPC3 and 14-3-3 η were identified, which could later be studied in the context of rational drug design to intervene related pathologies.