
**COMPUESTOS NATURALES CON ROL AGONISTA O ANTAGONISTA EN
CANALES DE POTASIO ESPECÍFICOS****MARCELO CHRISTIAN IBÁÑEZ HONORATO
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA****RESUMEN**

Los canales iónicos de potasio (K⁺) son proteínas transmembranales que permiten el flujo selectivo de K⁺ a través de la membrana celular. Estos canales se expresan en diversos tejidos que poseen roles fundamentales en el funcionamiento del organismo, por lo que al fallar los canales de K⁺ (por mutaciones, drogas, toxinas, enfermedades, etc.) se pueden desencadenar varias patologías. Diversas investigaciones han logrado modelar dos farmacóforos que poseen una relación directa con la activación y el bloqueo de canales de K⁺. El modelo de farmacóforo antagonista se aplica a compuestos que modulan los canales TASK-1 y Kv1.5 (relacionados con fibrilación auricular) y el otro farmacóforo está contenido en moléculas agonistas de los canales TREK-2, hERG y BKCa. Estos últimos compuestos agonistas podrían aplicarse en enfermedades como accidentes cerebrovasculares (isquemias) o epilepsia, promoviendo la apertura simultánea de canales neuroprotectores como BKCa y TREK-2. Los compuestos naturales (CN) son moléculas químicas provenientes de fuentes naturales tales como animales, plantas, hongos, algas, etc., cuya estructura química puede estar disponible en bases de datos gratuitas o comerciales. Estas moléculas pueden utilizarse como base para el desarrollo de nuevas drogas, empleándose como agentes terapéuticos. Se utilizó modelado computacional y diversas técnicas bioinformáticas, tales como cribado virtual basado en farmacóforo, cribado virtual de alto rendimiento basado en estructura, dinámicas moleculares (DMs) y análisis de trayectorias de DMs, para encontrar compuestos naturales que posean una actividad antagonista (sobre TASK-1 y Kv1.5) o agonista (sobre TREK-2, hERG y BKCa). Apoyado en los análisis anteriores, se escogieron los compuestos ZINC000009708083 como antagonista y CNP0365891 como agonista, los cuales podrían ser relevantes en el desarrollo de nuevos

fármacos para tratar la fibrilación auricular, accidentes cerebrovasculares (isquemias) o epilepsia.

ABSTRACT

Potassium (K⁺) channels are transmembrane proteins that allow the selective flow of K⁺ across the membrane. Many of these channels are expressed in various tissues, playing fundamental roles in the proper functioning of the organism. The failure of these channels can trigger various pathologies. Two separate investigations have been able to model two pharmacophores that have a direct relationship with the activation and blocking of K⁺ channels. The antagonist pharmacophore model applies to compounds that modulate TASK-1 and Kv1.5 channels (related with atrial fibrillation) and the other pharmacophore model belongs to agonist molecules of TREK-2, hERG and BKCa channels. The agonist compounds could be used in diseases such as stroke (ischemia), epilepsy and pain, promoting the simultaneous opening of neuroprotective channels such as BKCa and TREK-2. Natural Compounds (NC) are chemical molecules from animals or plants that can be found in free and commercial databases. They are an important source for drug development, in their natural conformation or as lead compounds for the development of new drugs. We proposed that it would be possible to find natural compounds with an antagonist role (in TASK-1 and Kv1.5 channels) or agonist role (in TREK-2, hERG and BKCa channels). These selected compounds could be relevant in the development of new drugs against atrial fibrillation, stroke (ischemia), epilepsy or pain.