

Índice

Resumen	6
Abstract.....	7
Introducción	8
Estatinas y sus efectos pleiotrópicos	8
Adenilato quinasa: función y estructura.....	10
Isoenzima 1 humana del adenilato quinasa.....	13
Inhibidor Ap5A de la AK.....	14
Uso de estatinas para la inhibición de hAK1	15
Hipótesis	18
Objetivo General	18
Objetivos Específicos.....	18
Materiales y métodos.....	19
Preparación del modelo estructural	19
Acoplamiento Molecular (Docking)	20
Simulaciones de Dinámica Molecular (DM)	22
Cálculos de energía libre	25
Resultados y Discusión.....	27
Preparación del modelo estructural	27
Acoplamiento Molecular (Docking)	29
Simulaciones de Dinámica Molecular (DM)	39
Mapas de calor (heat map) para la interacción hAK1- estatina	45
Estudio del efecto alostérico de las estatinas en el sitio de unión a sustratos de hAK1.....	52
Cálculos de energía libre	57
Conclusión.....	61
Referencias.....	64

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura 2D de las estatinas tipo I, dibujadas con Molview.	8
Figura 2. Estructura 2D de las estatinas tipo II, dibujadas con Molview.	9
Figura 3. Representación tridimensional de la estructura de AK.	12
Figura 4. Representación estructural de Ap5A en formato 2D.	14
Figura 5. Estructura tridimensional de hAK1 con los sustratos en 2D.	27
Figura 6. Representación estructural 2D de las estatinas seleccionadas.	28
Figura 7. Representación tridimensional de las 8 cajas de docking.	29
Figura 8. Representación tridimensional de las conformaciones de docking.	31
Figura 9. Secuencia y clústeres que conforman el "Sitio 1".	32
Figura 10. Gráficos del porcentaje de interacciones con residuos destacados en el sitio 1.	33
Figura 11. Secuencia y clústeres que conforman el "Sitio 2".	35
Figura 12. Secuencia y clústeres que conforman el "Sitio 3".	37
Figura 13. RMSD del "Backbone" de la proteína hAK1 para cada estatina.	40
Figura 14. RMSD del Ligando como estatina en la proteína hAK1.	42
Figura 15. Mapa de calor de los distintos tipos de interacciones con los residuos de interés.	44
Figura 16. Mapa de calor con todos los residuos que interactúan en el sitio 1.	46
Figura 17. Representación de interacción de LYS56 con RVS, LYS63 y SVS.	47
Figura 18. Mapa de calor con todos los residuos que interactúan en el sitio 2.	48
Figura 19. Representación de interacción de TYR32 y TYR34 con PVS, LYS31 y PVS.	49
Figura 20. Mapa de calor con todos los residuos que interactúan en el sitio 3.	50
Figura 21. Representación de interacción de TYR154 y AVS, TYR153 y FVS, LYS147 y SVS.	51
Figura 22. Alineamiento Estructural del sitio activo entre hAK1 y ApADK.	53
Figura 23. Interacciones de hAK1 sin estatina, entre el ATP y LYS21, ARG138 y ARG149.	54

Índice de Tablas

Tabla 1. Valores K_b de estatinas determinados a partir de estudios de inhibición de hAK1	19
Tabla 2. Valores de energía e interacciones con las conformaciones seleccionadas en el "sitio 1".	34
Tabla 3. Valores de energía e interacciones con las conformaciones seleccionadas en el "sitio 2".	36
Tabla 4. Valores de energía e interacciones con las conformaciones seleccionadas en el "sitio 3".	38
Tabla 5. Valores de distancias de las Interacciones en hAK1 con y sin estatina.....	54
Tabla 6. Valores de energía y de desviación estándar para cada estatina en el "sitio 1".....	57
Tabla 7. Valores de energía y de desviación estándar para cada estatina en el "sitio 2".....	57
Tabla 8. Valores de energía y de desviación estándar para cada estatina en el "sitio 3"	58

Índice de Ecuaciones

Ecuación 1. Reacción de transferencia de fosfato catalizada por AK.....	11
Ecuación 2. Reacción de unión y disociación de las moléculas del receptor y el ligando	19
Ecuación 3. Cálculo de energía libre de unión (ΔG_{Bind}).....	25
Ecuación 4. Cálculo del cambio de energía de la mecánica molecular (ΔE_{MM})	25
Ecuación 5. Cálculo del cambio de energía libre de solvatación (ΔG_{Sol}).....	25