

II. ÍNDICE GENERAL

I	AGRADECIMIENTOS.	5
II.	ÍNDICE GENERAL.	6
III	ÍNDICE DE TABLAS.	7
IV.	ÍNDICE DE FIGURAS.	8
V.	RESUMEN.	9
VI.	ABSTRACT.	10
1.	Introducción.	11
1.1	Los Canales Iónicos.	11
1.1.1	Canales de Potasio Dependientes de Voltaje (Kv)	12
1.1.2	Canales Formados por Seis Segmentos Transmembranales.	15
1.1.3	Canales de Potasio Activados por Voltaje y Calcio Intracelular.	15
1.2	El Método de la Dinámica Molecular. Conceptos y Algoritmos.	21
1.2.1	Dinámica Molecular.	21
1.2.2	Campos de Fuerza.	22
1.2.2.1	Interacciones Enlazantes.	23
1.2.2.2	Interacciones No Enlazantes.	24
1.2.3	Condiciones Periódicas de Borde.	25
1.2.4	Neighbour Lists (Listas Vecinas)..	27
1.2.5	Integración Numérica.	28
1.2.6	Simulaciones utilizando los <i>ensembles</i> NPT y NVT.	30
1.3	Integración Termodinámica. Método ABF.	32
1.4	Algoritmo de HOLE.	38
1.5	Función de Distribución Radial.	40
2.	Hipótesis.	42
3.	Objetivos.	42
3.1	Objetivo General.	42
3.2	Objetivos Específicos.	42
4.	Materiales y Métodos.	43

4.1	Materiales.	43
4.1.1	Programas.	43
4.1.2	Recursos Computacionales.	43
4.2	Métodos.	44
4.2.1	Modelamiento por Homología del Canal h <i>Slo</i>	44
4.2.2	Dinámica Molecular.	45
4.2.3	Definición de la coordenada de reacción para la aplicación de ABF.	49
5.	Resultados.	53
5.1	Resultados de HOLE.	53
5.2	Resultados de ABF.	55
5.3	Resultados de Función de Distribución Radial.	62
5.4	Cálculos del Número de Moléculas de Agua.	64
6.	Discusión.	65
7.	Conclusión.	68
8.	Referencias.	69
9.	Anexos.	75
9.1	Resultados Experimentales obtenidos por Latorre y colaboradores.	75
9.2	<i>Script</i> en Perl para procesamiento de datos de HOLE.	76
9.3	<i>Script</i> en TCL para Cálculo de Número de Aguas de la Primera y Segunda Esfera de Solvente.	79
9.4	<i>Script</i> de configuración de NAMD para cálculos de ABF.	81
9.5	Archivo de Definición de Variables Colectivas de ABF.	84

III. ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1.	Intervalos de muestreo en (L,R) para cada una de las seis ventanas.	51
Tabla 2.	Equivalencias entre L y Coordenada Z	52
Tabla 3.	Valores Energéticos obtenidos por ABF.	59

IV. ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1.	Filtro de Selectividad del canal h <i>Slo</i> . Vista de las paredes de la cavidad.	14
-----------	---	----

Figura 2. Esquema estructural del canal hSlo.	18
Figura 3. Resultados experimentales obtenidos por Lippiat y colaboradores.	20
Figura 4. Geometría de una molécula de cadena simple.	24
Figura 5. Esquema de las cuatro contribuciones claves de la mecánica molecular . . .	25
Figura 6. Condiciones periódicas de borde.	26
Figura 7. Construcción de las Listas Vecinas de Verlet.	27
Figura 8. Parámetros de orden.	33
Figura 9. Esquema de ABF.	34
Figura 10. Funcionamiento de HOLE.	39
Figura 11. Maximización de Esferas en HOLE.	40
Figura 12. Alineamiento Múltiple de Secuencias para el segmento S6.	45
Figura 13. Modelo del canal silvestre. Modelo del canal mutante F380A.	46
Figura 14. Etapas en la construcción de un sistema.	47
Figura 15. Definición de los conjuntos de átomos de referencia.	50
Figura 16. Sección de muestreo en una ventana de ABF.	51
Figura 17. Comparación de las dimensiones del poro para los canales silvestre (WT) y mutante (F380A)	53
Figura 18. Superficie de los poros iónicos de los canales WT y F380A.	54
Figura 19. Perfil de Energía Libre para el canal silvestre, obtenido mediante ABF. . .	55
Figura 20. Perfil de Energía Libre para el canal mutante, obtenido mediante ABF. . .	57
Figura 21. Perfil de Energía normalizado para WT y F380A.	58
Figura 22. Representación 3D del perfil energético para el canal silvestre WT.	60
Figura 23. Representación 3D del perfil energético para el canal mutante F380A. . . .	61
Figura 24. Cálculos de RDF (Función de Distribución Radial) por ventana.	62
Figura 25. Gráfico del número de moléculas de agua en la primera y segunda esfera de solvente.	64
Figura 26. Gráfica corriente -voltaje para el canal hSlo WT y la mutante F380A. . . .	75
Figura 27. Gráfica de barras de la conductancia del canal único para el canal hSlo WT y la mutante F380A.	75