

MODELAMIENTO MOLECULAR Y ANALISIS ESTRUCTURAL DE TASK-1, TASK-3 Y TASK-2 EN INTERACCIÓN CON A1899

**GONZALO ENRIQUE MARTINEZ AVALOS
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

Los canales de potasio con dos dominios de poro (K2P) son un tipo de canales iónicos selectivos, caracterizados por una topología de cuatro segmentos transmembranales (M1–M4) y dos dominios de poro por subunidad. Algunas de las funciones mejor estudiadas de estos canales incluyen la mantención del potencial de reposo, regulación de la excitabilidad celular, transporte de iones y regulación metabólica.

Una dificultad para entender el rol de estas proteínas como blanco de agentes terapéuticos es la falta de farmacología selectiva. Es necesario entender cómo estos agentes terapéuticos actúan y modifican la estructura de los canales K2P para poder desarrollar drogas específicas.

Actualmente sólo la molécula A1899 ha mostrado alta selectividad por distintos canales K2P y se han determinado experimentalmente los residuos de un canal K2P (TASK–1) involucrados en la interacción con el inhibidor, sin embargo, se desconoce el mecanismo molecular de unión de A1899 a estos canales.

Estos datos fueron ocupados como base para determinar el sitio de unión específico de A1899 en canales K2P (TASK–1, TASK–3, TASK–2, TRAAK) utilizando simulaciones de acoplamiento molecular para determinar los complejos formados entre el sitio unión de cada receptor con el inhibidor. Posteriormente se realizaron simulaciones de dinámica molecular de los complejos receptor–ligando para evaluar la estabilidad termodinámica y molecular de los complejos obtenidos por acoplamiento molecular.

Los resultados conseguidos detallan la relación constituida entre A1899 y los canales K2P, y sugieren cómo este inhibidor bloquea cada canal de forma distinta, mostrando Buena correlación con los datos electrofisiológicos reportados.

Pese a que los resultados concuerdan con la información biológica reportada, es necesario realizar análisis adicionales con el fin de sustentar los resultados y determinar la contribución individual de cada residuo involucrado en el bloqueo de los canales K2P.

ABSTRACT

Two-pore-domain potassium channels (K2P) are one kind of selective ion channels, characterized by a four transmembrane domain (M1–M4) topology and two pore-forming domains per subunit. Some of the most studied roles of K2P channels include the maintenance of the resting potential, regulation of the excitability of the cells, ion transport and metabolic regulation.

A major difficulty to understand the role of these channels as therapeutic targets is the lack of selective pharmacology. It is necessary to understand how these therapeutic agents act and modify the structure of K2P channels to develop specific drugs. To date only the molecule A1899 has shown high selectivity for different K2P channels. The residues involved in the formation of the drug binding site of one K2P channel (TASK–1) have been identified, nevertheless, the binding mechanism of A1899 to these channels is unknown.

These data were taken as basis for determining the specific binding site for A1899 in K2P channels (TASK–1, TASK–3, TASK–2, TRAAK) by using docking simulations to determine complexes between receptor's binding site and the inhibitor. Subsequently, molecular dynamics of receptor–ligand complexes were performed to study the thermodynamics and the structural properties of the complexes achieved by docking.

The obtained results describe the relationship between A1899 and K2P channels, and suggest how this molecule blocks each channel differently, showing good agreement with reported electrophysiological data.

Although the results agree with biological information available, further analyses are required to support the findings and establish the individual contribution of each residue involved in the K2P channel block.