

Estudio teórico del modo de unión entre CDK2 y diversos inhibidores químicos.

1. INTRODUCCIÓN

El ciclo celular.....	4
Regulación del ciclo celular.....	6
Mecanismos de regulación de CDKs.....	9

2. ANTECEDENTES

2.1 Inhibidores químicos de CDKs.....	12
2.1.1 Estructura de inhibidores químicos de CDKs conocidas y actividad farmacológica.....	14
2.1.2 Estructuras cristalinas de los complejos inhibidor/CDK. Relación entre estructura y actividad.....	23
2.1.3 Butirolactona I.....	27
2.1.4 Pirazolopiridazinas.....	33
2.2 Interacciones ligando-receptor.....	38
2.3 Métodos teóricos para el estudio de interacciones ligando-receptor.....	40
2.3.1 Docking.....	41
2.3.2 Dinámica Molecular.....	45
2.4 Objetivos.....	46

3. MATERIALES Y MÉTODOS	
3.1 Preparación de los ligandos.....	47
3.2 Preparación de la macromolécula.....	48
3.3 Docking.....	49
3.4 Análisis de los resultados de docking.....	51
3.5 Minimización de los complejos ligando-CDK2.....	51
3.6 Dinámica molecular.....	52
3.7 Análisis de las simulaciones de dinámica molecular.....	53
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1 Modo de unión de la butirolactona I a la CDK2.....	55
4.2 Dinámica molecular de los complejos butirolactona I-CDK2.....	65
4.3 Interacción de análogos de butirolactona I con CDK2.....	77
4.4 Modo de unión del compuesto P1 a la CDK2.....	95
4.5 Dinámica molecular del complejo P1-CDK2.....	100
4.6 Interacción de derivados de P1 con CDK2.....	108
5. CONCLUSIONES	125
6. BIBLIOGRAFÍA	127
7. APÉNDICES	136