

Título: UNDERSTANDING BIOMOLECULES THROUGH COMPUTER SIMULATION: FROM DNA TO PROTEINS.

Nombre: CUESTA LÓPEZ, SANTIAGO

Universidad: Universidad de Zaragoza

Departamento: Física de la materia condensada

Fecha de lectura: 24/02/2006

Programa de doctorado: Física de la Materia Condensada

Dirección:

> **Director:** FERNANDO FALO FORNIÉS

Tribunal:

> **presidente:** PEDRO TARAZONA LAFARGA

> **secretario:** Paolo Bruscolini Pier

> **vocal:** Javier Sancho Saz

> **vocal:** FRANCISCO JAVIER LUQUE GARRIGA

> **vocal:** Michel Peyrad

Descriptores:

> FISICA

> BIOFISICA

> FISICA DE MACROMOLECULAS

> FISICA MOLECULAR

El fichero de tesis no ha sido incorporado al sistema.

Localización: UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Resumen: El estudio de la dinámica, estructura y función de macromoléculas como las proteínas, más conocido como proteómica, ha cobrado una reciente actualidad tras el establecimiento de las bases necesarias para el descifrado del genoma humano. En las últimas décadas, tanto los avances informáticos como el conocimiento previo de diversas técnicas de simulación computacional aplicadas con éxito en otras ramas de la ciencia, han proporcionado las herramientas necesarias para abordar problemas tan complejos como la dinámica inherente a la formación de la estructura terciaria de las proteínas: "The protein folding problem".

La función de las proteínas está directamente relacionada con su estructura tridimensional (estructura nativa). Los defectos de plegamiento ocasionan fallos en su función que pueden ser causa de enfermedades y procesos degenerativos. En nuestro trabajo nos hemos centrado en una serie de casos particulares de interés clínico y biológico, en los que se analizó la dinámica del proceso de plegamiento, y caracterizó los diversos factores que influyen sobre la estabilidad conformacional del conjunto molecular.

Uno de nuestros trabajos más destacables ha sido el análisis de la estabilidad estructural de una pequeña

proteína modular que es parte importante del receptor biológico encargado de controlar el nivel de colesterol en la sangre: El receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL-r). Los defectos genéticos en esta proteína de membrana dan lugar a la enfermedad conocida como Hipercolesterolemia Familiar.

Nuestros resultados, obtenidos usando simulación molecular, han ayudado a caracterizar el impacto estructural/funcional originado por mutaciones detectadas clínicamente en pacientes. Este estudio nos ha permitido sentar las bases de un método de diagnóstico computacional con un alto valor de predicción sobre mutaciones aún no detectadas clínicamente y que podría ser fácilmente extensible a otras enfermedades con un