



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE TEMUCO

FACULTAD DE INGENIERÍA

INGENIERÍA CIVIL EN INFORMÁTICA

**Implementación de Plataforma Bioinformática Modular para
la Identificación y Optimización de Inhibidores Péptidos de
canal iónico NaV1.7 como Potenciales Analgésicos**

Por:

Joaquin Aguilar Ampuero
Edward Contreras Aqueveque

Docente guía:

Guido Mellado

Trabajo de Título presentado para optar al título de
Ingeniero Civil En Informática

Temuco, Chile
Agosto 2025



UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE
TEMUCO

DEPARTAMENTO DE
INGENIERÍA INFORMÁTICA
FACULTAD DE INGENIERÍA

COMISIÓN EXAMEN DE TÍTULO

Este Examen de Título ha sido realizado en la Escuela de Ingeniería Informática:

Presidente de Comisión:

.....

Prof. Alejandro Mellado

Magíster en Ingeniería Informática

Ingeniero Informático

Jefe de Carrera de Ingeniería Civil Informática

Profesor Guía:

.....

Prof. Guido Mellado Bravo

Título Profesional

Título de Posgrado más Alto

Profesor Informante:

.....

Prof. Nombre del Profesor Informante de Trabajo de Título

Título Profesional

Título de Posgrado más Alto

**Jefe de Carrera de Ingeniería Civil In-
formática:**

.....

Sr. Alejandro Mellado

Magíster en Ingeniería Informática

Ingeniero Informático

Jefe de Carrera de Ingeniería Civil Informática

Temuco, de de



INFORME TRABAJO DE TÍTULO

TÍTULO : “TÍTULO DEL TRABAJO DE TÍTULO”

ALUMNO : NOMBRE DEL ESTUDIANTE

En mi calidad de Profesor Guía, mis apreciaciones del presente informe de Trabajo de Título son las siguientes:

- Apreciación 1.
- Apreciación 2.
- Apreciación 3.
- Etc.

De acuerdo con estas consideraciones, califico el desarrollo de este Trabajo de Título con **nota X,X (nota en letras)**.

Prof. Nombre del Prof. Guía
Profesor Guía

Temuco, de de



INFORME TRABAJO DE TÍTULO

TÍTULO : “TÍTULO DEL TRABAJO DE TÍTULO”

ALUMNO : NOMBRE DEL ESTUDIANTE

En mi calidad de Profesor Informante, mis apreciaciones del presente informe de Trabajo de Título son las siguientes:

- Apreciación 1.
- Apreciación 2.
- Apreciación 3.
- Etc.

De acuerdo con estas consideraciones, califico el desarrollo de este Trabajo de Título con **nota X,X (nota en letras)**.

Prof. Nombre del Profesor Informante
Profesor Informante

Temuco, de de

AGRADECIMIENTOS

Gracias por leer este gran pdf. Agradecimientos. Se pide que sean lo más cortos posibles.

Índice

| | |
|--|----------|
| 1. Marco teórico | 1 |
| 1.1. Definición del problema | 1 |
| 2. Objetivos de estudio | 3 |
| 2.1. Objetivo general | 3 |
| 2.2. Objetivos específicos | 3 |
| OBJ1 — Adquisición de datos biomoleculares | 3 |
| OBJ2 — Verificación automática de la calidad estructural | 3 |
| OBJ3 — Preparación relevante del péptido | 3 |
| OBJ4 — Modelado de grafo y análisis topológico | 4 |
| OBJ5 — Visualización tridimensional y análisis de propiedades físico-química | 4 |
| OBJ6 — Definir modelo farmacofórico y aplicarlo a la query | 4 |
| 2.3. Requerimientos funcionales | 5 |

1. Marco teórico

Etapa 1: Definición del problema, Objetivos y análisis de Requerimientos

1.1. Definición del problema

El dolor neuropático representa uno de los desafíos terapéuticos de alto impacto por su naturaleza crónica, su respuesta heterogénea a los tratamientos disponibles y su efecto negativo provoca una reducción significativa de la calidad de vida. Este tipo de dolor surge de una activación del sistema somatosensorial, particularmente en neuronas nociceptivas periféricas, cuya hiperexcitabilidad esta mediada en gran parte por los canales de sodio dependientes de voltaje (NaV) [ref]. Estas proteínas transmembranales son esenciales para la generación y propagación de células excitables, como neuronas sensoriales, fibras musculares y células endocrinas, regulando funciones críticas como el potencial de membrana y la señalización celular [1, 6].

Entre ellas, **NaV1.7**(gen *SCN9A*) es un nodo causal que destaca por ser el fenotipo del dolor humano: *mutaciones de pérdida de función* se asocia a **insensibilidad congénita al dolor**, mientras que *mutaciones de ganancia de función* se vinculan con síndromes de dolor severo como *eritromelalgia hereditaria* y *paroxysmal extreme pain disorder*. Esta evidencia posiciona a NaV1.7 como un blanco terapéutico prioritario para el desarrollo de **analgésicos no opioides**.

Los **venenos de animales o invertebrados** son una fuente evolutivamente rica de **péptidos estabilizados por puentes de disulfuro** que cuentan con alta potencia y selectividad hacia los canales iónicos. Estos péptidos, al interactuar con dominios de **sensores de voltaje (VSD)**, han permitido identificar **motivos farmacológicos** comunes en familias de toxinas que interactúan con estos dominios. Especialmente la familia **NaSpTx1**.

En este contexto, Sharpe et al.(2025)[7] llevaron a cabo un estudio exhaustivo para **refinar el farmacoforo** de una clase de inhibidores peptídicos derivados de venenos dirigidos principalmente a NaV1.7. El trabajo combino *mutagénesis racional* con análisis estructural detallado para evaluar cómo cambios puntuales en residuos periféricos, mas allá del núcleo farmacofórico clásico, afectando la potencia y selectividad inhibidora. Se emplearon tanto **variantes naturales como diseñadas sintéticamente**, comparando su actividad mediante ensayos de *patch-clamp* y evaluando sus interacciones con el VSD de NaV1.7. Este enfoque permitió:

- Identificar residuos externos al núcleo que modulan la afinidad sin comprometer la estructura global del péptido.
- Correlacionar cambios estructurales observados por modelado molecular con variaciones en la inhibición funcional.
- Proponer un modelo farmacológico expandido que incluya regiones periféricas relevantes para la actividad biológica.

Este refinamiento del modelo farmacofórico no solo incrementa la precisión en la búsqueda de *in silico* de nuevos candidatos, si no que también ofrece directrices claras para diseños racionales de mutantes con propiedades mejoradas. La metodología aplicada en el estudio -integrando bioinformática, modelado estructural, ingeniería de péptidos y validación experimental- constituye un ejemplo sólido de como un enfoque interdisciplinario puede acelerar el desarrollo de inhibidores selectivos de NaV1.7.

Gracias a estos estudios, las **toxinas peptídicas de origen natural**, las que son derivadas de venenos de animales como arañas, conos marinos, escorpiones, entre otros. Emergen como una fuente bioactivas de inhibidores selectivos del NaV1.7. Estas moléculas que son ricas en enlaces de disulfuro las convierte en candidatas perfectas para el desarrollo de analgésicos. Las toxinas peptídicas optimizadas son capaces de inhibir la excitabilidad nociceptiva (Receptores de dolor) sin necesidad de comprometer la conducción cardiaca, ofreciendo una alternativa mas terapéutica y segura.

Sin embargo, el desarrollo de estas terapias enfrentan múltiples desafíos técnicos y computacionales. La diversidad estructural de las toxinas y la complejidad de sus interacciones con NaV1.7 mas la falta de herramientas de bioinformaticas estandarizadas limitan la capacidad de los investigadores para identificar y priorizar candidatos terapéuticos de manera eficiente. Actualmente, no existe un marco de software unificando que permita abordar de forma coherente y reproducible todo el flujo necesario, desde la identificación *in silico* de secuencias prometedoras hasta la validación experimental de su actividad. Una solución integral debería incorporar, de manera modular y escalable, capacidades para la gestión y visualización de datos estructurales, el análisis de interacciones moleculares, la comparación sistemática de variantes, y la trazabilidad completa del proceso. Esto permitiría no solo agilizar la investigación, sino también garantizar la reproducibilidad y comparabilidad de los resultados entre diferentes equipos y contextos.

Diversos grupos de investigación y laboratorios farmacéuticos han manifestado que la fragmentación de herramientas en el flujo de trabajo -Desde la búsqueda bioinformatica hasta la validación funciona- supone una barrera significativa para la investigación aplicada. Este escenario implica mayores costos, tiempos prolongados de desarrollos y una dependencia excesiva de personal altamente especializado para integrar estos datos y procesos heterogéneos. En reuniones técnicas y revisiones bibliográficas [3] [7][4] [5], se ha resaltado a necesidad de contar con plataformas integradas que permitan reducir estos cuellos de botella, permitiendo acelerar investigaciones y estandarizar metodología.

La ausencia de esta infraestructura tecnológica ralentiza la transición desde el hallazgo bioinformático hasta la aplicación preclínica, limitando la velocidad de desarrollo de nuevos analgésicos. En el ámbito académico y farmacéutico, estas etapas suelen abordarse con herramientas y entornos independientes: por ejemplo, HMMER para la búsqueda bioinformática, PyMOL o VMD [ref] para visualización estructural, paquetes como NetworkX o Cytoscape [refs] para el análisis de grafos moleculares, y plataformas de patch-clamp automatizado para la validación funcional. Aunque eficaces de manera individual, la ausencia de un ecosistema unificado y modular obliga a procesos fragmentados, difíciles de escalar y de reproducir de forma estandarizada.

Nuestro proyecto aborda esta limitación mediante el uso de principios de *Clean Architecture*, un patrón de diseño que permite separar responsabilidades, facilitar el mantenimiento y asegurar que cada módulo —desde la identificación *in silico* hasta la validación experimental— pueda evolucionar sin comprometer el resto del sistema.

Por lo tanto, el problema central que se plantea es: **¿Cómo diseñar e implementar una plataforma bioinformática modular, escalable y reproducible, que automatice la identificación, análisis estructural y la clasificación de toxinas péptidas inhibitoras de NaV1.7, integrando análisis de grafos moleculares, visualización 3D interactiva y gestión de datos biológicos, con el objetivo de generar peptidos candidatos extraídos de**

venenos para el tratamiento del dolor neuropático?

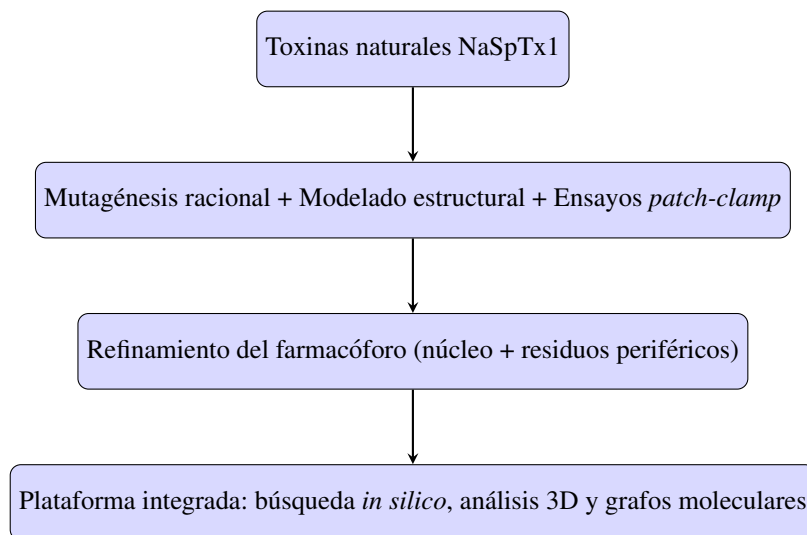


Figura 1: Relación entre el estudio de Sharma et al. (2025) y el presente proyecto.

2. Objetivos de estudio

2.1. Objetivo general

Diseñar e implementar una plataforma modular, escalable y reproducible que permita automatizar, de forma trazable y estandarizada, el proceso de descubrimiento de toxinas peptídicas con potencial inhibidor del canal de sodio dependiente de voltaje NaV1.7, un blanco terapéutico clave en el tratamiento del dolor neuropático.

2.2. Objetivos específicos

OBJ1 Adquisición de datos biomoleculares

Extracción de secuencias peptídicas y metadatos esto incluye la recuperación de la secuencia completa del péptido, anotaciones como región de señal, pro-péptido, puentes de disulfuro, y enlaces a estructuras definidas (PDB) o predichas (AlphaFold), junto con metadatos relevantes como **organism, familia o referencias** [8]. Esta base estructurada es clave para entender que parte de cada proteína corresponde al péptido activo relevante.

OBJ2 Verificación automática de la calidad estructural

Validar la disponibilidad y consistencia de estructuras A partir de las anotaciones obtenidas, indicaremos si existen modelos experimentales o predicciones fiables (AlphaFold) que cubran el péptido. También aplicaremos controles de integridad estructural para asegurar que cada entrada sea utilizable para análisis posteriores. Disponer de estas estructuras coherentes permiten comparar conformaciones, estimar contactos y estudiar determinantes de afinidad.

OBJ3 Preparación relevante del péptido

Segmentar y preparar la forma biológicamente activa de cada toxina, removiendo regiones no funcionales para el fenómeno de interés (p.ej., peptide signal o pro-peptido) y **alineal/corregir** modelos mal calibrado para que todas las entidades sean comparables y biológicamente coherentes.

OBJ4 Modelado de grafo y análisis topológico

Construir grafos moleculares a nivel de residuos donde los nodos representan aminoácidos y las aristas las relaciones de proximidad/afinidad, para **inferir residuos críticos y patrones estructurales** mediante métricas de centralidad, detección de segmentos y análisis de dipolos. Con estos datos se permitirán identificar posiciones claves del péptido, descubriendo "hotspots" para el farmacoforo.

OBJ5 Visualización estructural

Implementar un modulo de visualización 3D de toxinas peptídicas que permitan representar, en su conformación nativa, los pliegues característicos derivados de sus estructuras cristalográficas o modelos predicho, integrando además la información de parámetros topológicos y de interacciones moleculares contenidas en los archivos .psf (Protein Structure File). Esta visualización no se limitara a un renderizado geométrico, si no que incluye:

- Representación precisa de las estructuras secundarias (hélices α , láminas β , giros y bucles), así como su organización tridimensional global.
- Cálculo y despliegue de vectores dipolares de la molécula completa y de segmentos específicos, permitiendo determinar no solo la magnitud del momento dipolar sino también su orientación espacial, información clave para predecir interacciones con el dominio sensor de voltaje (VSD) de NaV1.7.
- Capacidades de manipulación interactiva (rotación, zoom, selección de regiones) para examinar en detalle residuos críticos, puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y redes de puentes disulfuro.

Este objetivo busca que la plataforma no solo actúe como repositorio y procesador de datos estructurales, sino que proporcione un entorno inmersión y analítico donde investigadores puedan correlacionar características espaciales y físico-químicas con propiedades, optimizando así la elección de candidatos para ensayos funcionales.

OBJ6 Definir modelo

Derivar, estandarizar y aplicar un modelo farmacofórico predictivo sobre la QUERY de toxinas A partir de la base de datos curada que contiene las toxinas reportadas en el estudio Sharma Et al(2025) y sus variantes mutantes, se realizara un análisis sistemático para identificar el patrón farmacofórico característico (motivos de secuencia y disposición estructural de residuos clave, como el esquema $X_1X_2-S-WCKX_3$) y su correlación con los valores de IC_{50} frente a NaV1.7. Una vez estandarizado este modelo, se aplicara como filtro de búsqueda sobre la base de toxinas extraídas mediante la query de UniProt. Este procedimiento permitirá seleccionar, de entre cientos o miles de péptidos, aquellos cuya configuración estructural y secuencial sugiera un IC_{50} similar o cercano al rango de alta potencia descrito en el estudio, priorizando así candidatos para análisis estructurales detallados, simulaciones moleculares y validación experimental.

agregar lo del filtro del paper para la base de datos lo del psf pasenlo para el final, dipolos

Análisis de requerimientos

2.3. Requerimientos funcionales

OBJ1 RF-01: Extracción de secuencias y metadatos biomoleculares La plataforma debe recuperar, de forma automática y parametrizable, las secuencias peptídicas de toxinas y sus metadatos asociadas desde recursos como *UniProtKB*, *Protein Data Bank*, *AlphaFoldDB*[?]

Referencias

- [1] ScienceDirect Topics. Sodium Channel. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/sodium-channel>, 2025.
- [2] StatPearls Publishing. Physiology, Sodium Channels. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545257>, 2025.
- [3] Dib-Hajj, S. D., Waxman, S. G., et al. The NaV1.7 sodium channel: From molecule to man. *Nature Reviews Neuroscience*
- [4] Goles, M. (2024). Peptide-based drug discovery through artificial intelligence. *Briefings in Bioinformatics*, 25(4), bbae275. Disponible en: <https://academic.oup.com/bib/article/25/4/bbae275/7690345>
- [5] Srinivas, M. S. (2025). Applications of bioinformatics in drug discovery [Revisión]. *ResearchGate*. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/392124934_Applications_of_Bioinformatics_in_Drug_Discovery
- [6] ScienceLearn Hub. Poisons and toxins. Disponible en: <https://www.sciencelearn.org.nz/resources/364-poisons-and-toxins>, 2025.
- [7] *Refining the NaV1.7 pharmacophore of a class of venom-derived peptide inhibitors* Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/1873-3468.70036>
- [8] UniProt Consortium. (2022). *UniProt: the Universal Protein knowledgebase in 2023*. **Nucleic Acids Research**. Disponible en: [https://www.uniprot.org/uniprotkb/?query=keyword:"Knottin"+AND+\(cc_tissue_specificity:venom+OR+cc_scl_term:nematocyst\)+AND+reviewed:true](https://www.uniprot.org/uniprotkb/?query=keyword:)
- [9] UniProt. (s.f.). *UniProtKB REST API*. Recuperado de <https://rest.uniprot.org/uniprotkb/search>
- [10] UniProt. (s.f.). *UniProtKB REST API: Isoform retrieval*. Recuperado de: <https://rest.uniprot.org/uniprotkb/search>
- [11] UniProt. (s.f.). *UniProt API documentation: ID Mapping*. Recuperado de <https://www.uniprot.org/api-documentation/idmapping>
- [12] UniProt. (s.f.). *UniProt entry XML download*. Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/{accession}.xml>
- [13] Theoretical and Computational Biophysics Group. (2025, 19 febrero). *VMD – Visual Molecular Dynamics*. Recuperado de [https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd:contentReference\[oaicite:6\]index=6](https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd:contentReference[oaicite:6]index=6)

- [14] Visual Molecular Dynamics (VMD). (s.f.). *vmd-python plugin*. Recuperado de <https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/plugins/pythonlib>
- [15] Hamelryck, T., & Manderick, B. (2003). PDB parser and structure class implemented in Python. *Bioinformatics*, 19(17), 2308–2310. (DOCUMENTAÇÃO: Biopython Structural Bioinformatics FAQ). Recuperado de https://biopython.org/wiki/The_Biopython_Structural_Bioinformatics_FAQ :contentReference[oaicite:7]index=7
- [16] Cymobase. (s.f.). *Hydrophobicity Scales by Kyte–Doolittle (GRAVY)*. Recuperado de https://www.cymobase.org/cymobase/help_popup?for_window=true&topic=gravity
- [17] Reddy, M. K. (2025, 6 julio). *Amino acid - Standard amino acids*. En *Encyclopaedia Britannica*. Recuperado de <https://www.britannica.com/science/amino-acid> :contentReference[oaicite:8]index=8
- [18] Jamasb, A. R., Viñas, R., Ma, E. J., Harris, C., Huang, K., Hall, D., Liò, P., & Blundell, T. L. (2021). Graphein—a Python Library for Geometric Deep Learning and Network Analysis on Protein Structures and Interaction Networks. *bioRxiv*. Recuperado de <https://graphein.ai> :contentReference[oaicite:9]index=9
- [19] MDAnalysis Developers. (2025). *MDAnalysis 2.5.0: Core objects — Containers (core.groups)*. Recuperado de https://docs.mdanalysis.org/2.5.0/documentation_pages/core/groups.html :contentReference[oaicite:10]index=10
- [20] Wikipedia. (2025). *Aminoácido neutro no polar*. En *Wikipedia, la enciclopedia libre*. Recuperado de https://es.wikipedia.org/wiki/Amino%C3%A1cido_neutro_no_polar
- [21] Graphein Developers. (s.f.). *AlphaFold Protein Graph Tutorial*. Recuperado de https://graphein.ai/notebooks/alphafold_protein_graph_tutorial.html
- [22] CHARMM-GUI Development Team. (s.f.). *CHARMM-GUI: Simulation Input Generator*. Recuperado de <https://www.charmm-gui.org>
- [23] UniProt. (s.f.). *U-TRTX-Hh2a (P83303)*. Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P83303/entry>
- [24] UniProt. (s.f.). *B-TRTX-Cm1a (P84507)*. Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P84507/entry>
- [25] UniProt. (s.f.). *B-TRTX-Cd1a (P0DL84)*. Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P0DL84/entry>
- [26] UniProt. (s.f.). *B-TRTX-Cm1b (P84508)*. Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P84508/entry>
- [27] UniProt. (s.f.). *u-TRTX-Hhn2b (D2Y1X8)*. Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/D2Y1X8/entry>
- [28] UniProt. (s.f.). *W-TRTX-Gr2a (P0DL72)*. Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P0DL72/entry>

[29] UniProt. (s.f.). *U-TRTX-Cg4a (P0CH54)*. Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P0CH54/entry>