

Influencia de cambios estructurales de Escitalopram en la afinidad hacia el receptor de recaptación de Serotonina (5I71).

Yireni Nahomi Pérez Balleza¹, Daniela Treviño Almaguer¹, Michelle Armendariz Barrera¹ y Bryan Alejandro Espinosa Rodríguez¹.

^a Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Avenida Universidad s/n, Cd. Universitaria, Ciudad Universitaria, 66455 San Nicolás de los Garza, N.L., México.
ynpb.01@hotmail.com

Palabras clave: Modelado molecular; Derivados del Escitalopram; Docking SSRI; Diseño de diana; Diseño computacional.

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM), una enfermedad mental grave y prevalente. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los medicamentos recetados con más frecuencia en pacientes con síntomas depresivos moderados a graves. (Owens, 2001) El escitalopram (S -citalopram) es el compuesto selectivo del transportador de serotonina más potente probado hasta la fecha (Sanchez, 2006). Además, es un antidepresivo serotoninérgico de acción dual que se une tanto al sitio primario en el transportador de serotonina, así como a un sitio alostérico secundario de menor afinidad, que en teoría puede estabilizar y prolongar la unión del fármaco al sitio primario (Murdoch, 2005)

Metodología

Se realizaron 36 modificaciones estructurales del escitalopram; utilizando los programas de ChemDraw, PyMOL y Avogadro, tomando en cuenta las posibles interacciones con los residuos de aminoácidos presentes en el sitio de unión a la enzima. (PDB:5I71). La modificaciones que se realizaron fueron diversas como la adición de grupos formadores de puentes de hidrógeno en la cadena hidrocarbonada y en el anillo isobenzofurínico como -OH y -NH₂, modificaciones para la rigidez en la cadena hidrocarbonada con adición y eliminación de dobles enlaces, alargamiento de cadena hidrocarbonada, adición de grupos hidrofóbicos e hidrofílicos en el anillo isobenzofurínico, y de cadenas hidrofóbicas y grupos aromáticos en el anillo del fluorobencil, entre otras. Se efectuó un análisis con el programa de AutoDock a estos derivados para observar las interacciones proteína-ligando. Se colectaron datos de energía de unión, eficiencia del ligando, constante de inhibición y puentes de hidrógeno. Se utilizó LigPlot para visualizar las interacciones Van der Waals y puentes de hidrógeno de mejor manera y finalmente se predijeron las propiedades farmacocinéticas de las modificaciones más importantes utilizando la herramienta SwissADME del Swiss Institute of Bioinformatics (SIB).

Resultados y discusión

El escitalopram sin modificar se analizó y obtuvo una energía de afinidad de -8.65 kcal/mol y una constante de inhibición de 457.27 nM, no hubo formación de puentes de hidrógeno pero sí una interacción π en el sitio de unión con el níquel. Se obtuvo una gran variedad en los valores de afinidad, eficiencia del ligando, constante de inhibición y número de interacciones en los derivados del fármaco original. Los derivados que mostraron una energía de afinidad menor de -9.08 kcal/mol y un mayor número de interacciones Van der Waals y puentes de hidrógeno fueron:

MABs-09, MABs-12, MABs-13, MABs-23 y MABs-24. La modificación MABs-13 obtuvo un valor de afinidad de -10.4kcal/mol, una constante de inhibición de 23.72 nM, un puente de hidrógeno e interacciones Van der Waals. Gracias a estos datos se pudo identificar cuáles eran las modificaciones que mejoraron la afinidad del fármaco y viceversa. La interacción más destacada fue la adición de un fenil etilo en posición orto con respecto al flúor en el anillo de fluorofenil en el derivado MABs-13.

Los derivados MABs-32, MABs-33, MABs-34, MABs-35 y MABs-36 que se diseñaron reuniendo las mejores modificaciones de los derivados previos no obtuvieron mejora en ninguno de los aspectos evaluados, se cree que esto es debido a que la molécula adquiere mayor tamaño impidiendo interactuar de manera óptima con el sitio de unión. Esto último nos brinda información sobre el tamaño de grupos funcionales y la cantidad de estos afecta en la actividad del fármaco y sus derivados debido a su limitado espacio en el sitio de unión. Finalmente se confirmó que el receptor de serotonina se preservó como la diana molecular de las estructuras más destacadas con la base de datos con la base de datos Swiss Target Prediction. De acuerdo con Gabrielsen et al (2011), se reporta que la bolsa hidrofóbica en el transportador de serotonina (SERT) establece principalmente interacciones no polares con los residuos de aminoácidos disponibles, lo cual es útil para reforzar lo que se muestra en los resultados (principalmente en la modificación MABs-13).

Conclusiones

Se concluyó que la modificación MABs-13 fue la que mostró una actividad mayor que todas realizadas, incluso mucho mayor que la del fármaco debido a la adición de grupos etilo que muestran fuertes interacciones no polares entre el fenil-bencil y la PHE341. Se destaca la importancia del uso de técnicas computacionales para el desarrollo de nuevos fármacos.

Referencias

- Owens, M.; Caballero, D.; Nemeroff, C.; *Biol Psychiatry*. **2001**, 50, 345-50.
- Sánchez, C.; *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. **2006**, 99, 91-5.
- Murdoch, D.; Keam, S.; *Drogas*. **2005**, 65, 2379-404.
- Protein Data Bank RCSB. <https://www.rcsb.org/structure/5I71> (consultado el 1 de septiembre de 2020).
- National Center for Biotechnology Information <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Escitalopram> (consultado el 11 de septiembre de 2020).
- Bauman, P. *Clin Pharmacokinet*. **1996**, 6, 444-469.
- Devin, P.; Joga, G.; *Taylor & Francis*. **2014**, 10, 121-128.
- Llorca, P.; Fernandez, J.; *Int J Clin Pract*. **2007**, 61(4),702-710.
- Gabrielsen, M.; Kurczab, R.; Ravna, A.; et al.; *Eur J Med Chem*. **2012**, 47(1), 24-37.