

ESTUDIOS COMPUTACIONALES SOBRE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS DE ACETILCOLINA SUBTIPOS $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$

**CLAUDIA LORENA PAREJA BARRUETO
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs – nicotinic acetylcholine receptors) son canales iónicos activados por ligando presentes en el sistema nervioso central y periférico. Estos canales pentaméricos se asocian a múltiples patologías neuronales, entre ellas, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la adicción a la nicotina. Entre los subtipos de nAChR más importantes están los $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ en vista de sus potenciales aplicaciones terapéuticas. Dichos blancos biológicos son los que se encuentran con mayor frecuencia en el cerebro humano, siendo los compuestos agonistas posibles candidatos a fármacos para el tratamiento del deterioro cognitivo, mientras que los antagonistas tienen un potencial uso como anestésicos debido su acción relajante.

Con el fin de estudiar las interacciones receptor-ligando se realizaron diversos cálculos químico-computacionales en los nAChRs $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$. Inicialmente, se construyeron las estructuras tridimensionales de cada receptor mediante modelamiento por homología, seguido por cálculos de predicción de los modos de unión a través de acoplamiento molecular (Docking), y luego cálculos sobre los complejos construidos a través de simulaciones de dinámica molecular.

Posteriormente, empleando el método MM/GBSA, se determinó computacionalmente la energía libre de unión para grupos de ligandos agonistas y antagonistas de los subtipos $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, respectivamente. Finalmente, los datos computacionales fueron comparados estadísticamente con los datos experimentales (IC50 o Ki) anteriormente reportados, validando así el protocolo computacional.

En este estudio se construyeron nuevos modelos de nAChR, los cuales fueron validados y mostraron un buen acuerdo frente a datos experimentales. El protocolo empleado para el cálculo de energía libre de unión demostró ser útil para el estudio de este tipo de sistemas moleculares, pudiéndose extender a otros complejos receptor-ligando y eventualmente predecir la actividad de nuevos compuestos.

ABSTRACT

Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are ligand-gated ion channels present in the central and peripheral nervous system. These pentameric channels are associated with several neural pathologies, including neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease and nicotine addiction. Among the main nAChR subtypes are $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ due their potential therapeutic applications. These biological targets are found mainly in the human brain, where agonists are being used clinically as drug candidates to treat cognitive impairment while antagonists compounds are used to achieve anesthesia given its relaxing action.

In order to study the receptor-ligand interactions, several computational chemical calculations were carried out on $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ nAChRs systems. Initially, three-dimensional structures were built through homology modeling for each receptor, followed by the prediction of the ligand binding modes using molecular docking, then obtained receptor-ligand complexes were subject to molecular dynamics calculations.

Subsequently, binding free energies were computationally determined using the MM/GBSA method for both agonists and antagonists ligands of $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ subtypes, respectively. Finally, computational results were compared with experimental data (IC₅₀ or K_i) previously reported in the literature, thus validating the computational protocol.

In this study three new models of nAChR were built, which were validated and showed a good agreement against experimental data. The binding free energy calculation protocol used proved to be useful for the study of such molecular systems, and it could be extended to other receptor-ligand complexes and eventually predict the activity of new compounds.