

Diseño y evaluación computacional de nuevos derivados del Escitalopram mediante métodos de modelado molecular.

Michelle Armendariz-Barrera¹, Yirleni Nahomi Pérez-Balleza¹, Daniela Treviño-Almaguer¹ 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.
michellearb13@gmail.com

Palabras clave: Docking SSRI; Modificaciones del Escitalopram; Diseño de diana; Diseño computacional; Acoplamiento molecular.

Introducción

Las enfermedades mentales como la depresión y la ansiedad afectan a más de 264 millones de personas en el mundo¹⁰, alterando la calidad de vida de las personas y, dependiendo de la severidad de esta, pueden desencadenar en suicidio. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que el suicidio, derivado de enfermedades mentales, representa la segunda causa de muerte en personas de 15 a 29 años. Existen terapias psicológicas, conductuales y farmacológicas para el tratamiento de la depresión. De entre estas últimas, los fármacos más destacados para este tipo de padecimientos, se encuentran los inhibidores de la recaptación de Serotonina¹⁰. El escitalopram es uno de los fármacos de esta índole, ampliamente utilizado en el tratamiento de depresión y ansiedad. Este es el enantiómero S del citalopram y se une al transportador de serotonina⁵.

Metodología

Se diseñaron 31 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). Posteriormente se efectuó un análisis con el programa de AutoDock para observar las interacciones proteína-ligando, donde se recabaron datos como: energía de unión, eficiencia del ligando, constante de inhibición y puentes de hidrógeno.

En base a lo recabado se diseñaron 5 derivados nuevos con las modificaciones más destacadas y se repite el proceso. Además, se utilizó LigPlot para visualizar las interacciones Van der Waals y puentes de hidrógeno. Se predijeron las propiedades farmacocinéticas de las modificaciones más importantes utilizando la herramienta SwissADME del Swiss Institute of Bioinformatics (SIB).

Las modificaciones que se realizaron fueron diversas como la adición de grupos formadores de puentes de hidrógeno en la cadena hidrocarbonada y en el anillo isobenzofuránico como -OH o -NH₂, modificaciones para la rigidez en la cadena hidrocarbonada con adición y/o eliminación de dobles enlaces, alargamiento de cadena hidrocarbonada, adición de grupos hidrofóbicos o hidrofílicos en el anillo isobenzofuránico, y de cadenas hidrofóbicas o grupos aromáticos en el anillo del fluorobencil, entre otras.

Resultados y discusión

Se analizó el fármaco original de escitalopram mediante el programa Autodock y se obtuvo una energía de unión de -8.65 kcal/mol y una constante de inhibición de 457.27 nM, no hubo formación de puentes de hidrógeno, pero sí interacciones no polares (de Van Der Waals) entre la cadena hidrocarbonada y aminoácidos no polares; y una interacción pi-cación entre la amina terciaria y el anillo de la TYR176. De los datos recolectados se obtuvo una gran variedad de resultados en la unión, la eficiencia

del ligando, la constante de inhibición y el número de interacciones en los derivados. Se logró identificar las modificaciones estructurales que mejoran la afinidad del fármaco y cuáles la disminuyen, de estas la modificación realizada con mejores resultados la adición de un fenil etilo en el anillo fluorofenil en el derivado MABs-13, lo cual sugiere que el sitio de unión podría tener interacciones principalmente hidrofóbicas

Los derivados más destacados fueron MABs-09, MABs-12, MABs-13, MABs-23 y MABs-24 con una energía de afinidad menor a -9.08 kcal/mol y un aumento en las interacciones Van der Waals y puentes de hidrógeno. Cabe resaltar que la modificación MABs-13 obtuvo un valor de afinidad de -10.4 kcal/mol, una constante de inhibición de 23.72 nM, un puente de hidrógeno e interacciones Van der Waals.

En un estudio realizado por Guoxun Zheng y colaboradores, se realizan pruebas computacionales evaluando la viabilidad termodinámica del escitalopram, talopram y otra modificación propuesta por el autor, así como selectividad a los receptores de serotonina y norepinefrina. Este estudio reporta las interacciones salinas de la amina terciaria con residuos aromáticos, así como interacciones no polares con el cuerpo hidrocarbonado del fármaco¹¹. Es posible relacionar esto con los resultados obtenidos por la modificación MABs-13 los cuales muestran fuertes interacciones no polares entre el fenil-bencil y la PHE341.

Conclusiones

La implementación de técnicas computacionales para el diseño de fármacos es una manera práctica y eficaz de conocer, evaluar y predecir de mejor manera las interacciones proteína-ligando. Gracias a estas técnicas se observó la variación de la actividad de los derivados del escitalopram y se concluyó que la modificación MABs-13 fue la que mostró una afinidad mayor que todas realizadas, incluso mucho mayor que la del fármaco.

Referencias

- Owens, M.; Caballero, D.; Nemeroff, C.; *Biol Psychiatry*. **2001**, 50, 345-500.
- Sánchez, C. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. **2006**, 99, 91-95.
- Murdoch, D.; Keam, S. *Drogas*. **2005**, 65, 2379-2404.
- 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.
- Wang, S; Aguilar-gaxiola, S; Alonso, J, et al. *The Lancet*. **2007**, 370, 841-850
- Zheng G, Yang F, et al. *Phys Chem Chem Phys*. **2018**, 20, 29513-29527.