

# ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN DE N-METILCITISINA CON RECEPTORES BIOLÓGICOS COMBINANDO CÁLCULOS DFT Y DOCKING MOLECULAR

Alvarez Escalada, Fanny Cecilia<sup>1</sup>, Ledesma, Ana Estela<sup>1,2</sup>.

<sup>a</sup> Departamento Académico de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnologías, FCEyT, Universidad Nacional de Santiago del Estero, UNSE

<sup>b</sup> CIBAAL-UNSE- CONICET, Departamento Académico de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnologías, Universidad Nacional de Santiago del Estero

## INTRODUCCIÓN

Los alcaloides constituyen una familia de compuestos naturales que presentan numerosas propiedades terapéuticas, se utilizan ampliamente en la industria farmacéutica para el desarrollo de fármacos. Entre ellos, **N-metilcitisina** (NMC) es un alcaloide heterocíclico análogo a la citisina. Tanto NMC, como citisina, son conocidos por su actividad farmacéutica y toxicológica<sup>1-3</sup>, puesto que ambos alcaloides pertenece al mismo grupo farmacológico que la nicotina. Numerosos estudios han informado que citisina actúa como agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) reduciendo el placer de fumar<sup>1-2</sup>.

En este contexto, nuestro interés es identificar la interacción de NMC (Figura N°1) con dos receptores neuronales nicotínicos: Alpha4Beta2 humano ( $\alpha 4\beta 2$ -Figura N°2) y *Aplysia californica* AChBP (Ac-AChBP-Figura N°3) utilizando cálculos de docking molecular.

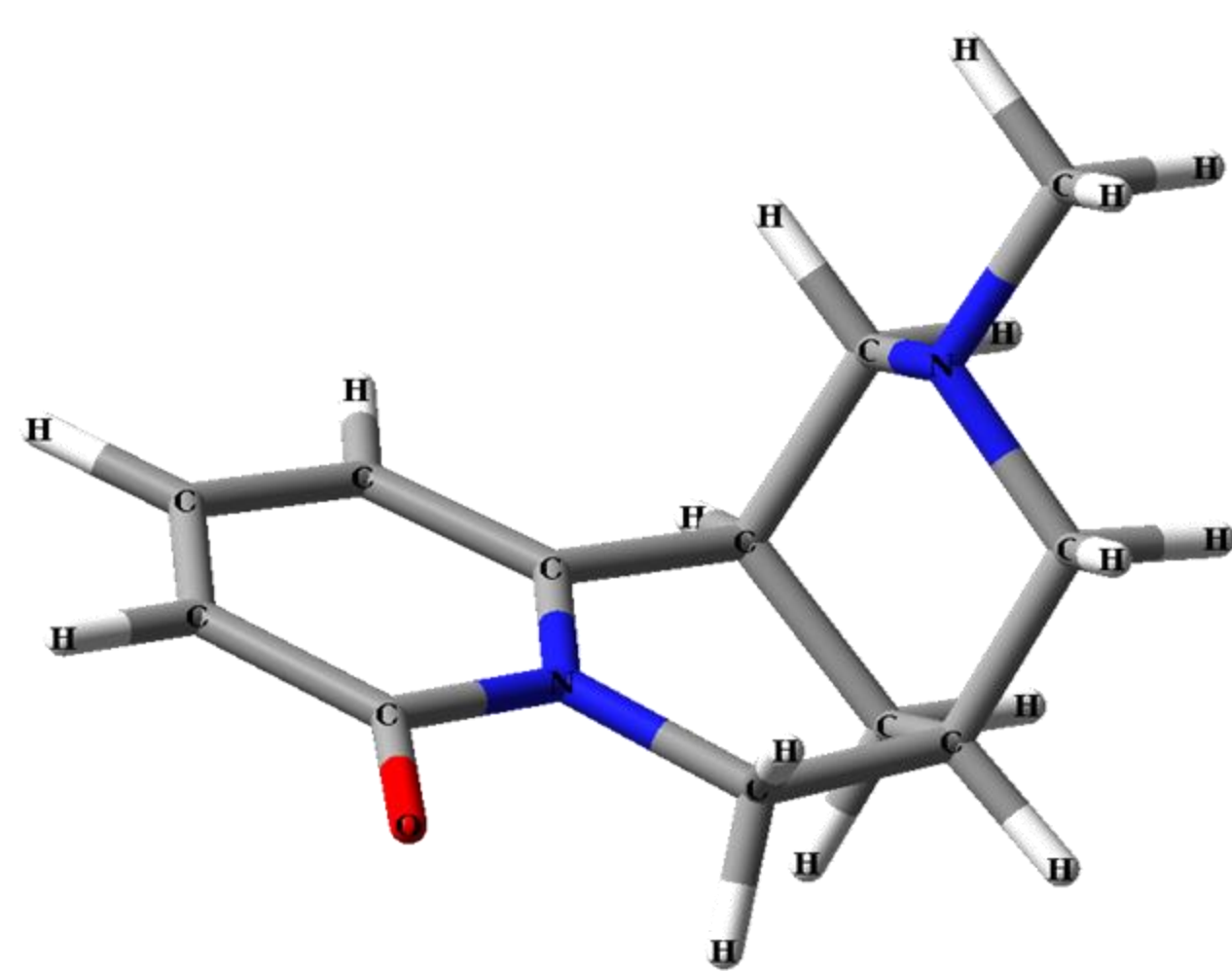


Figura N°1- Estructura de N-metilcitisina

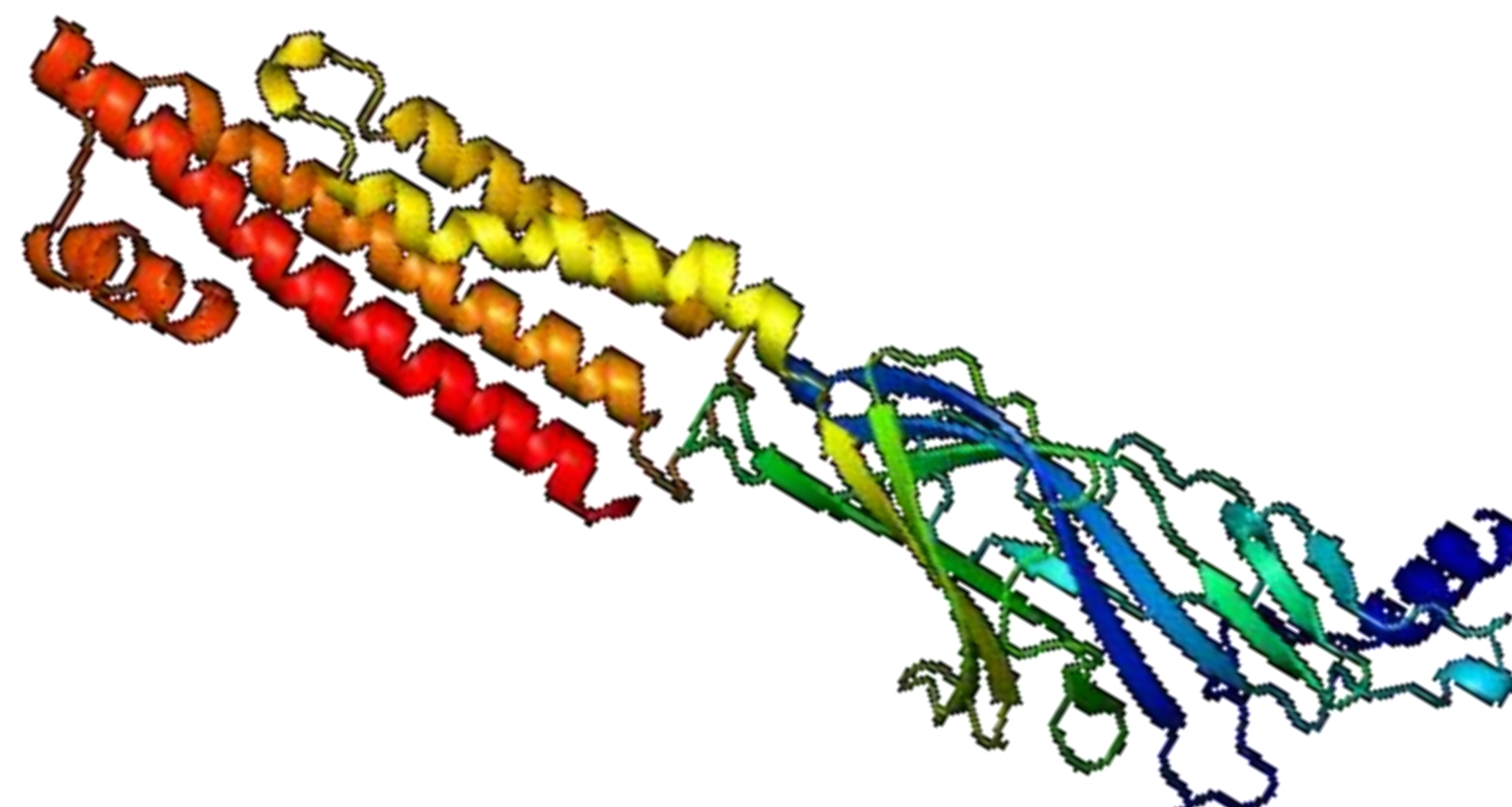


Figura N°2- Receptor humano  $\alpha 4\beta 2$



Figura N°3- Receptor *Aplysia californica* AChBP

## METODOLOGÍA

La estructura inicial de N-metilcitisina se construyó con el programa GaussView, a partir de la estructura reportada experimentalmente, y se optimizó al nivel de teoría B3LYP/ 6-311++G\*\* con el programa Gaussian 16. La estructura previamente optimizada de NMC se utilizó para realizar el cálculo de docking molecular utilizando la herramienta AutoDock 4.2. La estructura cristalina de los dos receptores nicotínicos,  $\alpha 4\beta 2$  (5KXI.pdb) y Ac-AChBP (4BQT.pdb), se obtuvieron del Protein Data Bank.

## RESULTADOS

❖ La interacción de Ac-AChBP con NMC se muestra en la figura N°4. La misma se produce a través de interacciones hidrofóbicas en el sitio de unión (Pro102, Ile104, Val106, Met114, Phe115, Ile116) y se estabiliza mediante enlace de hidrógeno entre el grupo NH de Ile116 y el grupo carbonilo del anillo de piridona del alcaloide con una distancia de 2,17 Å.

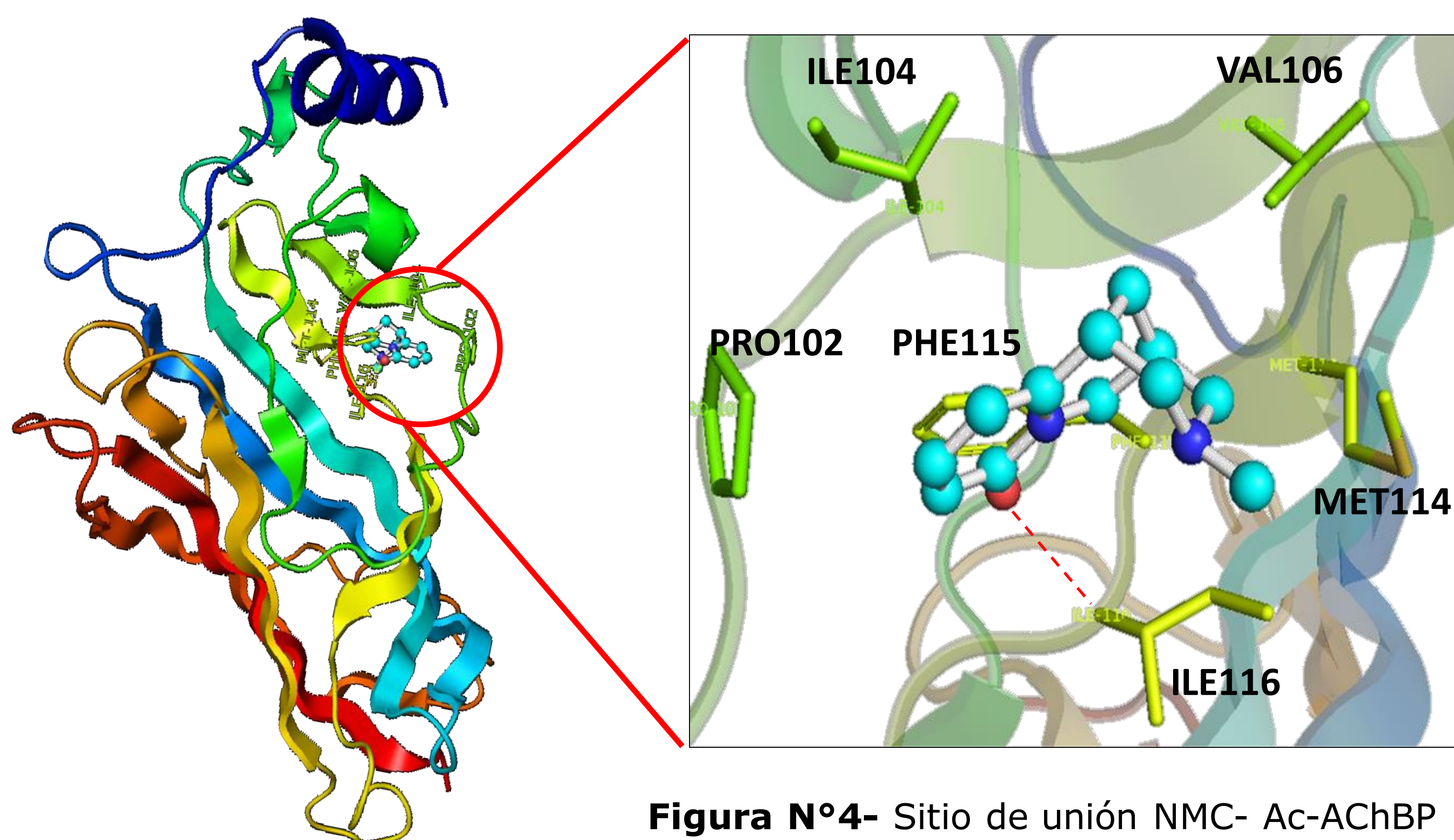


Figura N°4- Sitio de unión NMC- Ac-AChBP

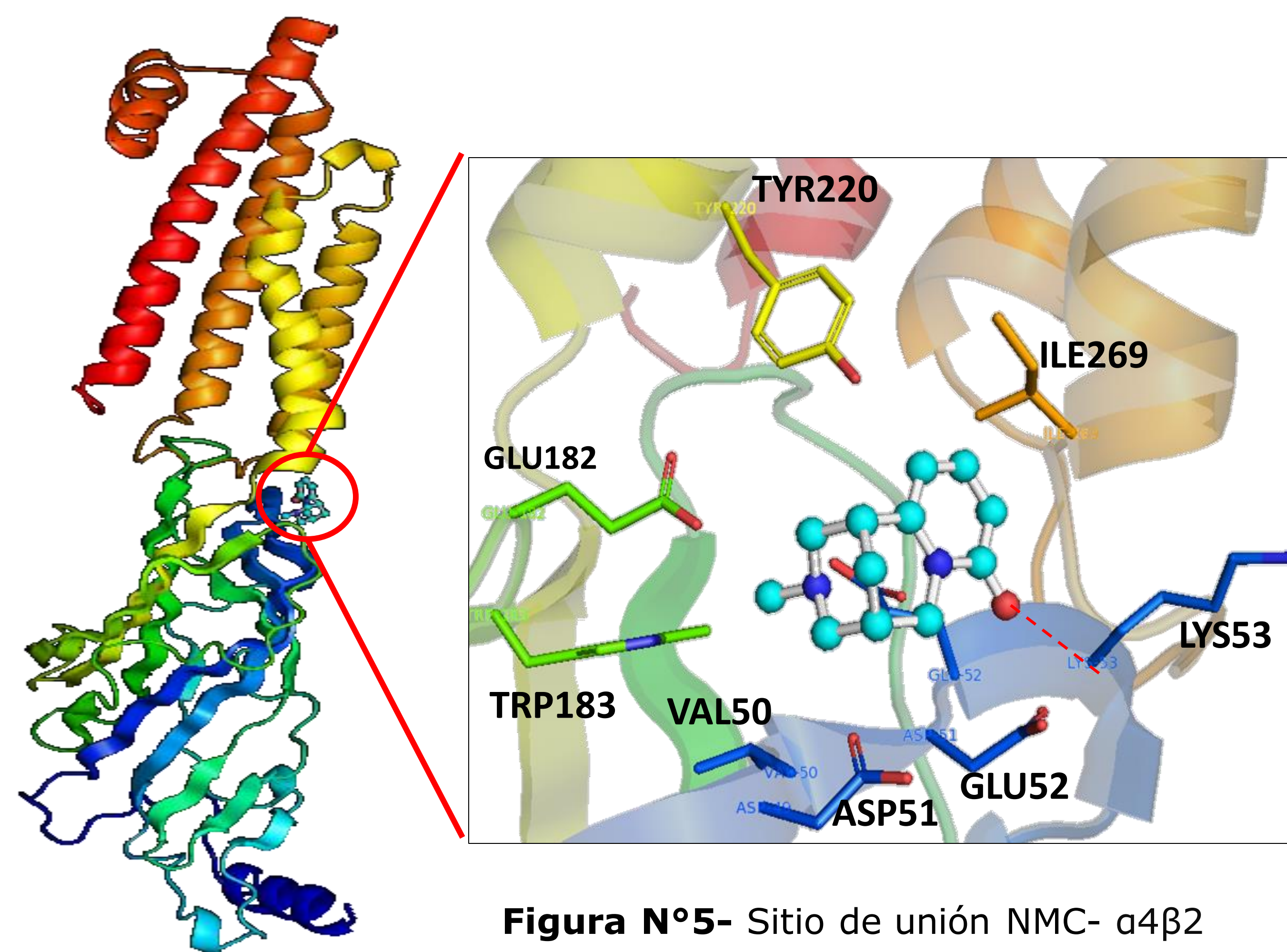


Figura N°5- Sitio de unión NMC-  $\alpha 4\beta 2$

❖ Los resultados de docking molecular de NMC en  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR humano (Figura N°5) mostraron interacciones con residuos hidrófobos (Ile48, Val50, Glu182 y Trp183) y residuos polares (Asp49, Asp50, Glu52) formando dos enlaces de hidrógeno entre su grupo carbonilo del alcaloide y el grupo NH de la columna vertebral de Val50 y Trp183 con distancias de 2,08 y 1,8 Å, respectivamente.

## CONCLUSION:

El docking molecular evidenció que el alcaloide NMC puede actuar como agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina. De los dos receptores estudiados, el nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  humano se une más fuertemente a NMC que Ac-AChBP. Al comparar los valores de la constante de enlace de NMC y, su precursor, Citisina (tabla N°1) con Ac-AChBP se puede afirmar que la N-metilación evidenció una pérdida de afinidad para con este receptor.

❖ La tabla N°1 resumen los parámetros de enlace de la interacción entre NMC y los receptores biológicos, mostrando que el nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  humano se une más fuertemente a la N-metilcitisina que el otro receptor.

Receptor	Energía de enlace (kcal/mol)	Constante de enlace ( $\mu\text{M}$ )
Ac-AChBP	-5,95	46,85
$\alpha 4\beta 2$	-6,22	27,66
Ac-AChBP-Citisina <sup>2</sup>	-	170

Tabla N°1- Parámetros de enlace NMC-receptor