

# Estudios de acoplamiento molecular de (-)-epicatequina y catequina como alternativa terapéutica para tratar la adicción y sobredosis por opiáceos

Andrés Portilla Martínez, Javier Pérez Durán,

Laboratorio de Investigación Integral Cardiometabólica, Escuela Superior de Medicina, IPN. Salvador Díaz Mirón S/N Esq. Plan de San Luis Dirección, Col. Casco de Santo Tomás, Alcaldía Miguel Hidalgo, CDMX, (andresmeaney@gmail.com)

**Palabras clave:** Opiodes, naloxona, sobredosis, (-)-epicatequina.

## INTRODUCCIÓN

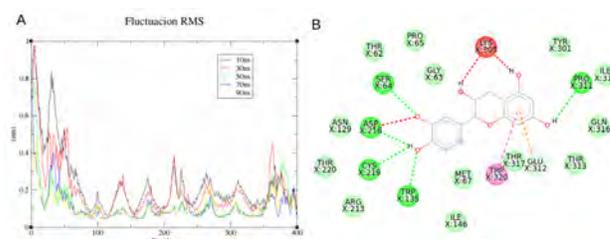
La organización Mundial de la salud (OMS), estima que 15 millones de personas en el mundo tiene dependencia a opiodes, de las cuales la mayoría consumen heroína de forma ilícita, aunque un porcentaje cada vez más alto, la consumen con prescripción médica<sup>1</sup>. Tan sólo el 2017 se reportaron en el mundo 47,600 muertes por sobredosis de opiodes<sup>2</sup>. Existen también análogos sintéticos a opiodes que representan un peligro, como lo es el fentanilo, agonista potente del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ OR), que provocó cerca de 20 mil sobredosis en Estados Unidos en el 2016. Actualmente la forma más efectiva para contrarrestar una sobredosis opiácea es utilizando un antagonista del  $\mu$ OR, como la naloxona, que por su afinidad es capaz de desplazar al opiáceo previamente unido y ocupar el mismo sitio para revertir los efectos por el agonista. Las catequinas, moléculas con analogía estructural con los ciclos alcaloides (principales agonistas de  $\mu$ OR) y analogía química con otros compuestos que han mostrado afinidad por este receptor (canabinoides) tienen una gran posibilidad de mostrar afinidad y ser capaces de modular su actividad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvo el modelo 3D del  $\mu$ OR de humano a través de la plataforma i-TASSER, su viabilidad fue determinada a través del cálculo del RMSD. Las estructuras de los ligandos: fentanilo, naloxona. Epicatequina galato (ECG), epigalato catequina (EGC) y epigalato catequina galato (EGCG) se obtuvieron del servidor en línea Chempider. Se optimizó el receptor y los ligandos en el software Discovery Studio y ADT. Previo al acoplamiento molecular, se realizó una dinámica molecular de 100ns del  $\mu$ OR en GROMACS: se utilizó el campo de fuerza CHARMM y se equilibró el sistema con las constantes de presión y de temperatura por 2 ns utilizando agua y los iones necesarios para alcanzar un sistema neutro. Se obtuvieron modelos de la proteína cada 10 ns y sobre ellos se realizaron los acoplamientos moleculares de los ligandos (x10) utilizando Autodock Vina. Al finalizar se compararon los sitios de unión, interacciones y delta G ( $\Delta$ G) de cada acoplamiento con la finalidad de determinar algún patrón específico de unión para estos ligandos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al analizar la dinámica molecular, se observaron cambios en la estructura del  $\mu$ OR, indicado por el RMSF (Figura 1). De forma general, esta familia de flavonoides es capaz de interactuar con aminoácidos propios del sitio alostérico de  $\mu$ OR<sup>3</sup> (i. e. Trp320, His321 y Lys305). Incluso se observó que, dependiendo del tamaño pueden establecer una interacción con el aminoácido primordial del sitio ortostérico: Asp149. Contemplando lo anterior y tomando en cuenta que los valores de  $\Delta$ G son similares comparadas con el agonista y antagonista (-8.6 vs -8.8 vs -8.2 respectivamente) es posible establecer que la familia de las catequinas interactúan con  $\mu$ OR. Nuestra hipótesis es que fungen como antagonistas, debido a la cantidad de puentes de hidrógeno que producen y su interacción directa con el Asp149 del sitio ortostérico<sup>3</sup>.



**Figura 1.** A) RMSF del  $\mu$ OR durante 100ns. B) Ejemplo del acoplamiento molecular de  $\mu$ OR y EC a 70 ns

## CONCLUSIONES

Las catequinas son capaces de interactuar en el sitio alostérico (principalmente) del receptor opioide  $\mu$ . Se necesitan estudios posteriores para determinar si fungen como agonistas o antagonistas, aunque los estudios que realizamos sugieren a que pueden ser antagonistas.

## AGRADECIMIENTOS

Financiado por el proyecto CONACyT México No. 253769 y proyecto SIP 20195094.

## REFERENCIAS

1. Overdose Death Rates. National Institute on Drug Abuse: Advancing Addiction Science. **2019**. <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
2. OMS, **2014**. [https://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/es/](https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/es/)
3. Kaserer, T. et al. *Scientific Reports* **2016**, 6, 21548.