



**JORNADAS  
RIOPLATENSES DE**

# Química Medicinal

DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS FÁRMACOS  
Y CRIBADO FARMACOLÓGICO



**LA PLATA**



**11 y 12 de abril 2024**



Centro de Posgrado Sergio  
Karakachoff | UNLP

## Libro de resúmenes



<https://jornadasqm.exactas.unlp.edu.ar/>

X /jornadasqm

Instagram @jornadasqm2024

## EXPLORACIÓN *IN SILICO* DE NUEVOS ANÁLOGOS DE CAFEÍNA: FARMACOCINÉTICA, PREDICCIONES DE BIOACTIVIDAD Y ENFOQUE FARMACOLÓGICO

Diego Obiol<sup>1</sup>, Juan Pablo Munafó<sup>2</sup>, Agustín Vietri<sup>1</sup>, Marcelo Costabel<sup>1</sup>, Silvia S. Antollini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Biofísica, Instituto de Física del Sur, Departamento de Física, Universidad Nacional del Sur y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Camino La Carrindanga km 7, 8000 Bahía Blanca, Argentina. e-mail: orioninstructor@gmail.com

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB-CONICET), Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca (8000), Argentina.

### Palabras claves: análogos de cafeína, modulación colinérgica, neuroprotección

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por presentar un gran déficit colinérgico<sup>[1]</sup>. Previamente, en nuestro laboratorio identificamos a la cafeína como una molécula bifuncional potenciadora de la señal colinérgica: inhibidora de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y activadora del receptor de acetilcolina nicotínico neuronal ( $\alpha 7$ -nAChR) y muscular (nAChR)<sup>[2][3]</sup>. Posteriormente, sintetizamos y evaluamos *in vitro* una serie de derivados de la cafeína. A partir de los derivados que mostraron mayor potencialidad diseñamos *in silico* cuarenta y un análogos de cafeína evaluando mediante acoplamiento molecular su interacción con la enzima acetilcolinesterasa (AChE, PDBid: 4EY7), el receptor nicotínico de acetilcolina neuronal (nAChR) ( $\alpha 7$ -nAChR, PDBid: 7EKI) y muscular (PDBid: 7QL5), y el receptor de adenosina humano (hA2AR, PDBid: 3RFM), un receptor acoplado a proteínas G, clase A, y directamente asociado a neuroprotección. Para cada compuesto se analizó *in silico* su potencialidad de absorción, distribución, metabolización y eliminación, como así también pasaje por barrera hematoencefálica y toxicidad. Para predecir los parámetros farmacocinéticos, utilizamos pkCSM y SwissADME, mientras que AutoDock Vina se empleó para los procedimientos de acoplamiento molecular. En todos los casos comparamos estos resultados con compuestos conocidos. Con la información obtenida realizamos un análisis comparativo, con valoración y normalización de cada una de las características estudiadas. Obtuvimos dos estructuras prometedoras (T-31 y T-49), a las cuales introdujimos grupos químicos para mejorar su liposolubilidad o bioactividad, o ambas, lo que resultó en un total de 29 nuevos análogos. Con los mejores candidatos se estudió además la potencialidad de interacción con otros tres blancos moleculares: Caspasa-3 (PDBid: 4QUD), Caspasa-8 (PDBid: 6AGW) y Caspasa-9 (PDBid: 5IAB). En el caso de caspasa-8 fue necesario identificar posibles sitios activos mediante la Aplicación de *Pocket-Cavity Search Application* (POCASA) y la presencia de sitios alostéricos utilizando *Protein Allosteric and Regulatory Sites* (PARS).

Del estudio cualitativo de las relaciones estructura-actividad realizado fue posible reconocer un grupo de moléculas capaces de aumentar la neurotransmisión colinérgica y ofrecer neuroprotección. Esfuerzos posteriores implicarán la realización de simulaciones de dinámica molecular, y síntesis y análisis *in vitro* para validar el impacto de estos análogos en los blancos moleculares de interés.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Nasb, M.; Tao, W.; Chen, N. Aging Dis. **2024**, 15, 43.

<sup>[2]</sup> Munafó, JP; Biscussi, B; Obiol, D; Costabel, M; Bouzat, C; Murray, AP; Antollini, SS. Acschemneuro. **2024**, 15 (5), 994-1009

<sup>[3]</sup> Fabiani, C.; Biscussi, B.; Munafó, J. P.; Murray, A. P.; Corradi, J. and Antollini, S. S. Mol Pharmacol. **2022**, 101, 154–167.