

Análisis y aplicación del acoplamiento molecular de serotonina para la caracterización de dianas terapéuticas en trastornos depresivos

Analysis and application of molecular docking of serotonin for the characterization of therapeutic targets in depressive disorders

Willington Londoño Ramos*, **Julio Cesar Caicedo Eraso****

DOI: 10.15446/rev.colomb.biote.v27n1.116996

RESUMEN

La serotonina es un neurotransmisor encargado de muchas funciones dentro del cuerpo humano, además tiene gran influencia en el estado de ánimo de la persona. De otra parte, los fármacos ISRS tienen la función de inhibir el proceso de recaptura de serotonina en la proteína 5HT, en este estudio validamos dicha condición usando acoplamiento molecular, encontrando la gran influencia que tienen estos fármacos en las dianas moleculares de esta proteína. Además, analizamos si un factor epigenético externo como el cortisol, hormona generada en situaciones de estrés, influye en los sitios de unión de la proteína 5HT. Como conclusión, se encontró que el acoplamiento de la hormona cortisol no presento una congruencia con los acoplamientos moleculares de los demás fármacos, siendo esto relevante para determinar que los sitios de unión de estos no se ven afectados directamente por la hormona, a pesar de que esta demuestra gran influencia en estudios realizados *in vitro* e *in vivo*.

Palabras clave: SERT, ISRS, acoplamiento molecular, proteómica, epigenética.

ABSTRACT

Serotonin is a neurotransmitter responsible for many functions within the human body and has a great influence on a person's mood. On the other hand, SSRI drugs have the function of inhibiting the reuptake of serotonin in the 5HT protein. In this study, we validated this condition using molecular docking, finding the great influence that these drugs have on the molecular targets of this protein. In addition, we analyzed whether an external epigenetic factor such as cortisol, a hormone generated in stress situations, influences the binding sites of the 5HT protein. In conclusion, it was found that the coupling of the cortisol hormone did not present congruence with the molecular couplings of the other drugs, being relevant to determine that the binding sites of these are not directly affected by the hormone, despite the fact that it demonstrates a great influence in studies carried out *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: SERT, SSRI, molecular docking, proteomics, epigenetics.

Recibido: noviembre 11 de 2024

Aprobado: abril 21 de 2025

* Universidad de Caldas, <https://orcid.org/0000-0002-8252-4988>, willington.londono@ucaldas.edu.co, Colombia

** Universidad de Caldas, <https://orcid.org/0000-0003-4073-9152>, julioc.caicedo@ucaldas.edu.co, Colombia

INTRODUCCIÓN

El estudio de las ciencias ómicas ha abierto nuevas posibilidades para comprender la base molecular de múltiples enfermedades, incluyendo los trastornos mentales como la depresión, la ansiedad y la adicción. Estas patologías están estrechamente ligadas a factores contextuales y ambientales, los cuales, mediante mecanismos epigenéticos, pueden inducir modificaciones en la expresión génica y aumentar la vulnerabilidad a dichas enfermedades. Ejemplos de estas enfermedades son la depresión, la ansiedad y la adicción, así como su relación con los factores contextuales, que proporcionan el escenario apropiado para entender cómo, los cambios en los genes, dados por mecanismos epigenéticos, son efecto de la exposición a la adversidad ambiental, al estrés social y a las experiencias traumáticas (Roth, 2013).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido que alrededor de 450 millones de personas padecen trastornos mentales como depresión, trastorno bipolar, demencia y otros desencadenando en tasas de suicidio elevadas (Evans-Lacko *et al.*, 2018). Como se puede observar en la Figura 1, la OMS ha revelado que las tasas de suicidio (estandarizadas por edad, dado que no se especifica si la edad influye en esta tasa) han tenido una disminución comparativa desde el año 2013 hasta el 2019, siendo el continente americano el único que muestra un aumento.

La distribución específica de este aumento se puede ver reflejada en la Figura 2, evidenciando grandes falencias en algunos sectores como Norteamérica y el caribe (estandarizadas por edad, dado que no se especifica si la edad influye en esta tasa).

En Colombia, el ministerio de salud y protección social asocia los trastornos depresivos principalmente con experiencias de violencia comunes dentro del territorio, tales como: el desplazamiento forzado, violencia intrafamiliar y violencia organizada. (Ministerio de Salud y Protección Social, n.d.).

En concordancia con el escenario descrito, se puede explicar cómo el estrés crónico, los factores estresantes, las circunstancias estresantes, la exposición repetida al estrés psicológico, los sistemas de estrés cerebral y las condiciones de vida, son realidades que conducen a cambios desadaptativos que, a largo plazo, aumentan la vulnerabilidad a los trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la adicción(Avery *et al.*, 2016), que se asocian con síntomas de depresión (Hayase, 2016), por el impacto en los cambios neurobiológicos subyacentes al trastorno depresivo (Koob *et al.*, 2014).

Sin embargo, los estudios *in vitro* no son los únicos que han sido realizados, también existen los estudios *in silico* que han demostrado explícitamente la generación de estos trastornos. Tal es el caso de la identificación de sitios de unión del péptido LCGA-17 al receptor GABA_A y la subunidad $\alpha 2\delta$ de VGCC(Voltage-Gated Ca²⁺ channels) mediante modelado computacional, demostrando un gran potencial como ansiolítico y antidepresivo causando que los procesos de recaptación de serotonina sean mejores comparados con otros fármacos como el diazepam o la sertralina (Malyshev *et al.*, 2022).

El estudio de estos trastornos a nivel genético no ha sido ajeno a la problemática planteada (Baena *et al.*, 2013), partiendo inclusive de análisis cuánticos estimando la ocupación del sitio de acoplamiento de proteínas, que pueden determinar la depresión a corto plazo en las sinapsis

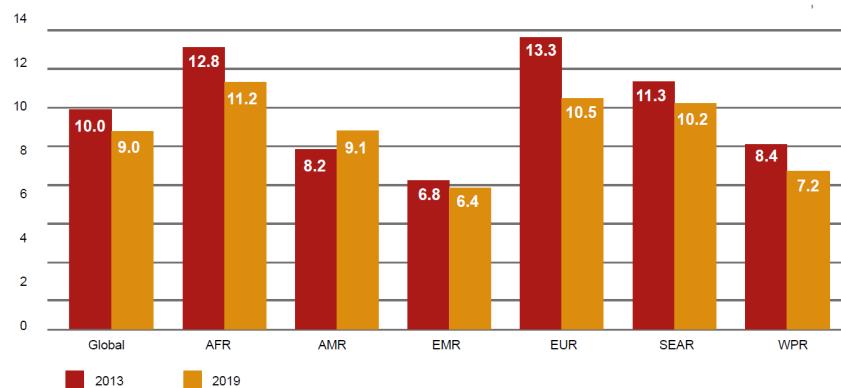


Figura 1. Tasas de suicidio estandarizadas por edad por 100.000 habitantes, por región de la OMS, 2013 y 2019 (ambos sexos) (WHO, 2020).

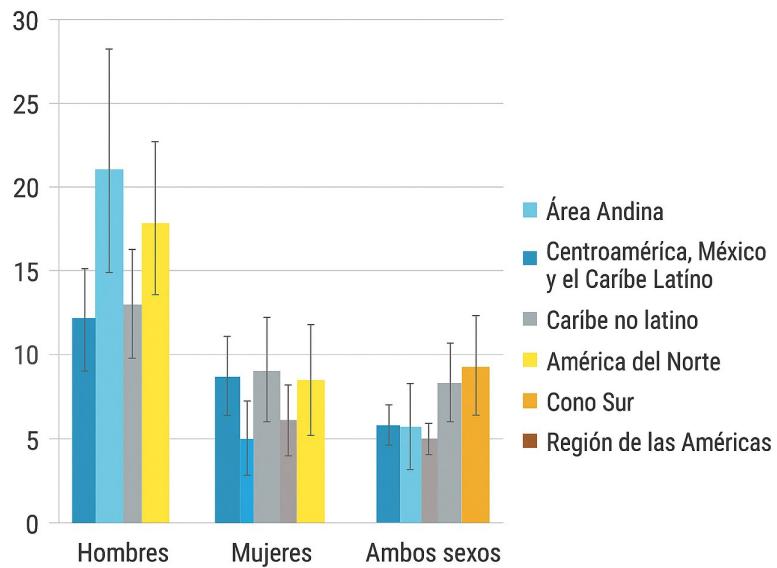


Figura 2. Tasas de mortalidad por suicidio estandarizadas por edad por 100.000 habitantes (IC 95%) en la Región de las Américas y sus subregiones, 2019 (WHO, 2023).

glutamatérgicas del hipocampo (Goode *et al.*, 2020); este análisis determinó que el receptor de serotonina 5-HT_{1A}R es una G-proteína receptora ampliamente expresada en el sistema nervioso central (SNC), donde interviene en la modulación de estado anímico.

En el campo de la proteómica tampoco ha sido ajeno al uso de herramientas de aprendizaje de máquina dado que precisamente alrededor de la predicción del comportamiento del 5HT se han realizado estudios que han permitido no solo determinar el proceso de inhibición de la proteína (Kong *et al.*, 2020), sino también el descubrimiento de potenciales nuevos fármacos que ayuden a controlar este proceso de inhibición (Stephenson *et al.*, 2019).

Por todo lo anterior, una de las soluciones propuestas a dicha problemática expone el uso de acoplamiento molecular para construir un análisis computacional descriptivo que facilite la interpretabilidad y comprensión de los datos, que permita encontrar una relación directa entre el tratamiento farmacológico de la ansiedad y/o depresión y los factores contextuales negativos(cortisol) y que nos pueda brindar soluciones a la pregunta: ¿Cómo el modelado molecular de proteínas y su interacción con ligandos específicos (fármacos y hormonas) podrían determinar la asociación entre un trastorno mental específico con un factor contextual negativo y con un componente farmacológico específico aplicado en las dianas moleculares?

MATERIALES Y MÉTODOS

Identificación de sitios activos de unión

Las proteínas son macromoléculas que interactúan con otras macromoléculas, y moléculas simples (Rangel-Aldao, 2008), las cuales dependiendo de sus sitios activos de unión pueden inhibir o desarrollar las funciones para las que están destinadas (Stadtman & Levine, 2000). Se seleccionó como diana terapéutica el transportador de serotonina humano (SERT, código UniProt: P31645), específicamente la cadena A de la proteína 5HT, cuya estructura tridimensional fue obtenida del Protein Data Bank (PDB ID: 5I6Z).

Descarga del archivo fasta del PDB

El Protein Data Bank (PDB) (Burley *et al.*, 2019) constituye uno de los repositorios más importantes a nivel mundial para la obtención de estructuras macromoleculares tridimensionales. Entre los formatos disponibles, se incluye el archivo FASTA, el cual contiene la secuencia primaria de aminoácidos de cada proteína depositada en la base de datos. La disponibilidad de estos archivos facilita la identificación, recuperación y procesamiento de secuencias proteicas para análisis posteriores. En el presente estudio, se llevó a cabo la descarga del archivo FASTA correspondiente a la proteína 5HT seleccionada, con el fin de realizar un análisis detallado de sus sitios activos de unión.

5i6Z | pdb_00005i6z

X-ray structure of the ts2 human serotonin transporter

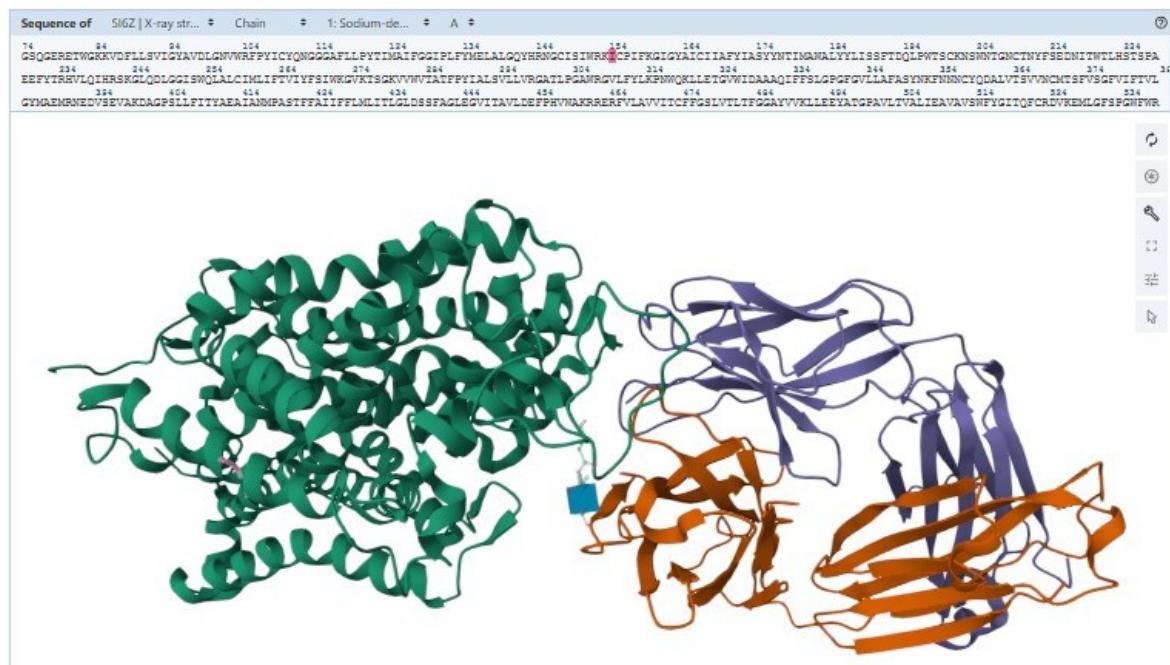


Figura 3. Estructura tridimensional de receptor 5HT. Fuente: PDB (Coleman et al., 2016; Protein Data Bank, n.d.)

Dado que se encontró una diferencia entre el archivo encontrado FASTA en el PDB y en el archivo tridimensional de la proteína de la misma fuente, se procede a realizar un alineamiento de secuencias en Clustal (Clustal, 2023) para determinar si la diferencia era relevante en el proceso de acoplamiento molecular posterior.

Ejecución del alineamiento BLAST

Dadas las características de influencia de los aminoácidos en los sitios de unión posibles de la proteína usamos como referencia la cadena A de la proteína 5HT y realizamos un Blast en UniProt (UniProt, 2023), esta búsqueda nos dará como resultado que sitios de unión de la proteína están identificados por los Nucleótidos respectivos.

Se evaluaron las afinidades de unión (valores de binding affinity en kcal/mol) para cada ligando, considerando como interacción significativa aquellas con valores menores a -7.0 kcal/mol. Las interacciones polares y los residuos involucrados en la unión fueron identificados mediante análisis visual en PyMOL y comparados con la literatura.

Acoplamiento molecular de los ISRS en proteínas SERT(5HT)

Se empleó AutoDock Vina 1.2.0 (Eberhardt et al., 2021) para realizar el acoplamiento molecular entre los ligan-

dos y la proteína SERT. La preparación de las estructuras (eliminación de agua, adición de hidrógenos, carga de Gasteiger, conversión a formato .pdbqt) se realizó con AutoDock Tools. La visualización y análisis de interacciones moleculares se llevó a cabo con PyMOL (Schrödinger LLC, 2015).

Posteriormente se descargaron los ligandos de estructuras farmacológicas de los ISRS, para eso usamos la base de datos Zinc Docking, referenciados en la tabla 1, que proporcionó la estructura (.mol2) de los fármacos ISRS necesarios para el estudio (Wishart et al., 2006).

Acoplamiento molecular de hormonas liberadas en situación de estrés

Por último, se utilizó de nuevo la base de datos de Zinc Docking (Irwin et al., 2020) para encontrar la estructura (.mol2) de la hormona Cortisol, eje central de nuestra hipótesis y se realizó un acoplamiento molecular con la proteína 5HT desvelando su influencia en los sitios de unión de la proteína.

Todos los archivos .pdbqt, logs y resultados de docking fueron depositados en el repositorio público: <https://github.com/willykaos/proteinsAndLigands.git>

Tabla 1. Composición y enlaces de los fármacos ISRS. Fuente: Zinc Docking (Irwin et al., 2020)

Fármaco	Composición	Descarga
Fluoxetina	Clorhidrato de fluoxetina	https://zinc.docking.org/substances/ZINC00001530637/
Paroxetina	Clorhidrato de paroxetina	https://zinc.docking.org/substances/ZINC00000527386/
Sertralina	Clorhidrato de sertralina	https://zinc.docking.org/substances/ZINC00001853550/
Citalopram	Clorhidrato de citalopram	https://zinc.docking.org/substances/ZINC00003800706/
Venlafaxina	Clorhidrato de venlafaxina	https://zinc.docking.org/substances/ZINC000000006016/

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Acoplamiento molecular de los ISRS en la proteína 5HT

Los resultados obtenidos mediante AutoDock Vina mostraron afinidades de unión consistentes con lo reportado en la literatura, con valores de binding affinity por debajo de -7.0 kcal/mol en todos los ISRS evaluados. La paroxetina presentó la mayor afinidad (-10.1 kcal/mol), seguida de la fluoxetina (-8.9 kcal/mol) y el citalopram (-9.0 kcal/mol), lo cual respalda su uso clínico como fármacos efectivos en el tratamiento de trastornos depresivo (Agarwal et al., 2023; Chocrón Bentata, 2011).

El análisis de interacciones mostró que los residuos polares más frecuentemente involucrados fueron **Ala96, Asp98, Ser438 y Thr439**, los cuales coinciden con sitios reportados previamente como claves para la inhibición de la recaptación de serotonina. Dadas las características de influencia de los aminoácidos en los sitios de unión posibles de la proteína se usó como referencia la cadena A de la proteína 5HT y se realizó un Blast en UniProt (UniProt, 2023), esta búsqueda dio como resul-

tado que los sitios de unión de la proteína están identificados por los aminoácidos: **94(G), 96(A), 97(V), 98(D), 101(N), 336(S), 368(N), 434(L), 437(D), 438(S), 439(T), 494(E), 495(Y), 556(F) y 559(S)** (Yang & Gouaux, 2021). Esto sugiere que los ISRS evaluados se unen de forma efectiva a los dominios catalíticos de SERT, bloqueando la función de recaptura.

La figura 4 muestra en color rojo la ubicación de los aminoácidos que son usados como dianas moleculares de los ISRS y en color verde el resto de los aminoácidos que componen la proteína 5HT. En la ubicación de los aminoácidos, se encontró que existe una diferencia dada por la secuencia de referencia encontrada en el PDB, específicamente en el Nucleótido 439(T) una Tiamina ya que en la proteína del PDB está representado por una (S) Serina.

Posteriormente se realizó una alineación de secuencias múltiple para comparar la referencia con la encontrada en el PDB, para esto se usó la herramienta Clustal (Clustal, 2023) para detectar dicha diferencia:

For Educational Use Only

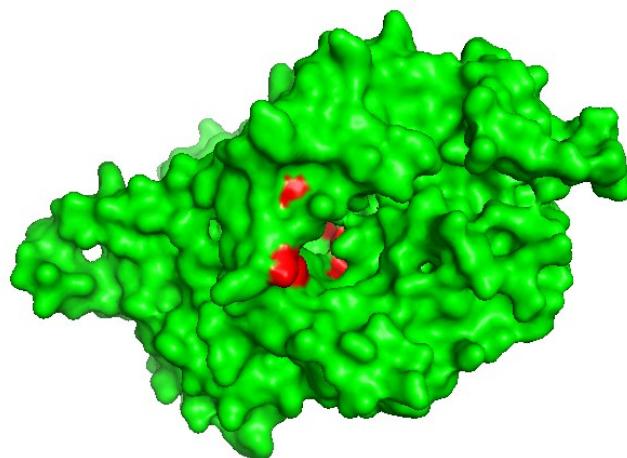


Figura 4. Sitios activos de unión de la Cadena A de la proteína 5HT

Tabla 2. Alineamiento de secuencias FASTA del 5HT. Fuente Clustal (Clustal, 2023).

Fasta	Nombre	Secuencia	Indicador
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	METTPLNSQKQLSACEDGEDCQENGVLQKVVPPTPGDKVESGQISNGYSAVPSPGAGDDTR	60
5I6Z	5I6Z_1 Chain	-----	0
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	HSIPATTTLVAELHQGERETWGKKVDFLLSVIGYAVDLGNVWRFPYICYQNGGAFLP	120
5I6Z	5I6Z_1 Chain	-----GSQGERETWGKKVDFLLSVIGYAVDLGNVWRFPYICYQNGGAFLP	47
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	YTIMAIFGGIPLFYMELALGQYHRNGCISIWRKICPIFKGIGYAICIAFYIASYYNTIM	180
5I6Z	5I6Z_1 Chain	YTIMAIFGGIPLFYMELALGQYHRNGCISIWRKICPIFKGIGYAICIAFYIASYYNTIM	107
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	AWALYYLISSFTDQLPWTSCNSWNTGNCTNYFSEDNITWTLHSTSPAEEFYTRHVLQIH	240
5I6Z	5I6Z_1 Chain	AWALYYLISSFTDQLPWTSCNSWNTGNCTNYFSEDNITWTLHSTSPAEEFYTRHVLQIH	167
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	RSKGLQDLGGISWQLALCIMLIFTVIYFSIWKGVKTSKGKVVWVTATFPYIILSVLLVRGA	300
5I6Z	5I6Z_1 Chain	RSKGLQDLGGISWQLALCIMLIFTVIYFSIWKGVKTSKGKVVWVTATFPYIILSVLLVRGA	227
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	TLPGAWRGVLFYLKPNWQKLLETGVWIDAAQIFFSLGPGFGVLLAFASYNKFNNNCYQD	360
5I6Z	5I6Z_1 Chain	TLPGAWRGVLFYLKPNWQKLLETGVWIDAAQIFFSLGPGFGVLLAFASYNKFNNNCYQD	287
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	ALVTSVNCMTSFVSGFVIFTVLGYMAEMRNEDVSEVAKDAGPSLLFITYAEAIANMPAS	420
5I6Z	5I6Z_1 Chain	ALVTSVNCMTSFVSGFVIFTVLGYMAEMRNEDVSEVAKDAGPSLLFITYAEAIANMPAS	347
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	TFFAIIFFLMLITLGLDSTFAGLEGVITAVLDEFPHVWAKRRERFVLAVVITCFFGSLVT	480
5I6Z	5I6Z_1 Chain	TFFAIIFFLMLITLGLDSSFAGLEGVITAVLDEFPHVWAKRRERFVLAVVITCFFGSLVT	407
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	LTFGGAYVVKLLEEYATGPAVLVALIEAVAVSWFYGITQFCRDVKEMLGSPGWFWRIC	540
5I6Z	5I6Z_1 Chain	LTFGGAYVVKLLEEYATGPAVLVALIEAVAVSWFYGITQFCRDVKEMLGSPGWFWRIC	467
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	WVAISPLFLIICSFLMSPPQLRLFQYNYPYWSIILGYCIGTSSFICIPTYIAYRLIIT	600
5I6Z	5I6Z_1 Chain	WVAISPLFLIIASFLMSPPQLRLFQYNYPYWSIILGYAIGTSSFICIPTYIAYRLIIT	527
Referencia	sp P31645 SC6A4_HUMAN	PGTFKERIISITPETPTEIPCGDIRLNAV	630
5I6Z	5I6Z_1 Chain	PGTFKERIISITPETPTLVPR-----	549

El acoplamiento molecular realizado con citalopram ilustrado en la tabla 3, mostro una gran afinidad hacia los sitios de unión de la proteína 5HT, mostrando una afinidad de unión de 9.0 Kd c (Gu *et al.*, 2023; Kastritis & Bonvin, 2013) en su más alto acoplamiento.

El scitalopram ha sido ampliamente estudiado en pacientes con desorden de ansiedad y depresión siendo uno de los fármacos más usados en la actualidad gracias a sus efectos potenciales en la mejora de estos pacientes (Agarwal *et al.*, 2023) siendo inclusive usado para otros tratamientos asociados a estos trastornos y comparados con otros medicamentos (Straley *et al.*, 2022).

Como se puede observar en la figura 6, el acoplamiento con más afinidad de unión también demuestra que los sitios de unión se ven influenciados por las cadenas polares (Kumar *et al.*, 2015) encontradas en el ligando.

Podemos observar que la Serina 438 y 439, y el Glutamato 493 son los contactos polares que interactúan con el Citalopram, confirmando así que los encontrados en la Literatura efectivamente tienen incidencia en el proceso de inhibición de la recaptación de serotonina (Yang & Gouaux, 2021).

En el caso de la fluoxetina el resultado sigue siendo óptimo encontrando que la interacción con los sitios de unión refleja una afinidad de unión de 8.9 Kd dejándonos como resultado la tabla 4.

La fluoxetina a través de varios estudios de revisión ha sido catalogada como el mejor fármaco recomendado para el tratamiento de trastornos asociados a la depresión y/o ansiedad (Chocrón Bentata, 2011).

Tabla 3. Afinidad de unión Citalopram, Fuente Autodock Vina (Eberhardt *et al.*, 2021).

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
<i>ChainA_citalopram</i>	-9.0	0.0	0.0
<i>ChainA_citalopram</i>	-8.5	5.597	2.42
<i>ChainA_citalopram</i>	-8.5	5.318	2.748
<i>ChainA_citalopram</i>	-8.3	3.302	2.885
<i>ChainA_citalopram</i>	-8.2	5.483	3.451
<i>ChainA_citalopram</i>	-8.1	5.233	3.554
<i>ChainA_citalopram</i>	-7.9	6.872	4.652
<i>ChainA_citalopram</i>	-7.8	6.631	4.063
<i>ChainA_citalopram</i>	-7.7	7.517	5.142

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	METTPLNSQKQLSACEDGEDCQENGVLQKVWPTPGDKVESGQISNGYSAVPSPGAGDDTR	60
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	HSIPATTTLVAELHQGERETWGKKVDFLLSVIGYAVDLGNWRFPYICYQNGGAFLP	120
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	-----GSGGERETWGKKVDFLLSVIGYAVDLGNWRFPYICYQNGGAFLP	47
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	YTIMIAFGGIPLFYMELALGQYHRNGCISIWRKICPIFKGIGYAICIIAFYIASYYNTIM	180
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	YTIMIAFGGIPLFYMELALGQYHRNGCISIWRKICPIFKGIGYAICIIAFYIASYYNTIM	107
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	AWALYYLISSFTDQLPWTCKNSWNTGNCTNYFSEDNITWTLHSTSPAEEFYTRHVLQIH	240
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	AWALYYLISSFTDQLPWTCKNSWNTGNCTNYFSEDNITWTLHSTSPAEEFYTRHVLQIH	167
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	RSKGQLDGLGISWQLALCIMILIFTVIYFSIWKGVKTSKGKVWNTATFPYIILSVLLVRGA	300
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	RSKGQLDGLGISWQLALCIMILIFTVIYFSIWKGVKTSKGKVWNTATFPYIILSVLLVRGA	227
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	TLPGAWRGVLFLYLPKNWQKLLLETGWIDAAAQIFFSLGPGFGVLLAFASYNKFNNNNCYQD	360
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	TLPGAWRGVLFLYLPKNWQKLLLETGWIDAAAQIFFSLGPGFGVLLAFASYNKFNNNNCYQD	287
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	ALVTSSVNCMTSFVSGFVIFTVLGYMAEMRNEDVSEAKDAGPSLLFITYAEAIANMPAS	420
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	ALVTSSVNCMTSFVSGFVIFTVLGYMAEMRNEDVSEAKDAGPSLLFITYAEAIANMPAS	347
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	TFFAIIFFLMLITLGLD: TAGLEGVITAVLDEFPHWAKRERRFVLAVVITCFFGSLVT	480
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	TFFAIIFFLMLITLGLD: TAGLEGVITAVLDEFPHWAKRERRFVLAVVITCFFGSLVT	407
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	LTFGGAYVVKLLEEYATGPAVLTVLALIEAVAVSWFYGITQFCRDVKEMLGFSPGFWWRIC	540
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	LTFGGAYVVKLLEEYATGPAVLTVLALIEAVAVSWFYGITQFCRDVKEMLGFSPGFWWRIC	467
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	WVAISPLFLFLFIICSLMSPPQLRLFQNYPYWSIILGIGCIGTSSFCIPTYIAYRLIIT	600
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	WVAISPLFLFLFIICSLMSPPQLRLFQNYPYWSIILGIGCIGTSSFCIPTYIAYRLIIT	527
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	PGTFKERIICKSITPETPTEIPCQDIRLNAV	630
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	PGTFKERIICKSITPETPTEIPCQDIRLNAV-----	549
sp P31645 SC6A4_HUMAN 5I6Z_1 Chain	*****	*****

Figura 5. Alineamiento de Secuencias del 5HT, Visión Simple, Fuente Clustal (Clustal, 2023).

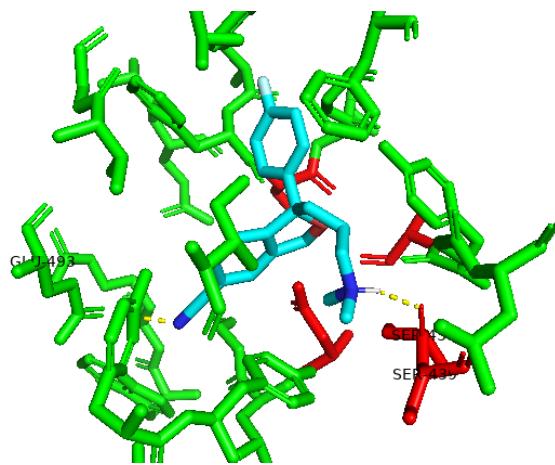


Figura 6. Sitios de unión Citalopram con el mayor Kd (Verde: Proteína, Azul: Ligando, Rojo: Sitios de unión), Fuente Auto-dock Vina (Eberhardt et al., 2021).

Tabla 4. Afinidad de unión Fluoxetina, Fuente Autodock Vina (Eberhardt et al., 2021)

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
<i>ChainA_Fluoxetine</i>	-8.9	0.0	0.0
<i>ChainA_Fluoxetine</i>	-8.5	2.167	1.471
<i>ChainA_Fluoxetine</i>	-7.8	7.378	4.977
<i>ChainA_Fluoxetine</i>	-7.8	8.639	7.528
<i>ChainA_Fluoxetine</i>	-7.5	5.605	4.293
<i>ChainA_Fluoxetine</i>	-7.5	6.776	4.677
<i>ChainA_Fluoxetine</i>	-7.3	15.88	13.207
<i>ChainA_Fluoxetine</i>	-7.2	5.745	4.461
<i>ChainA_Fluoxetine</i>	-7.0	15.403	12.155

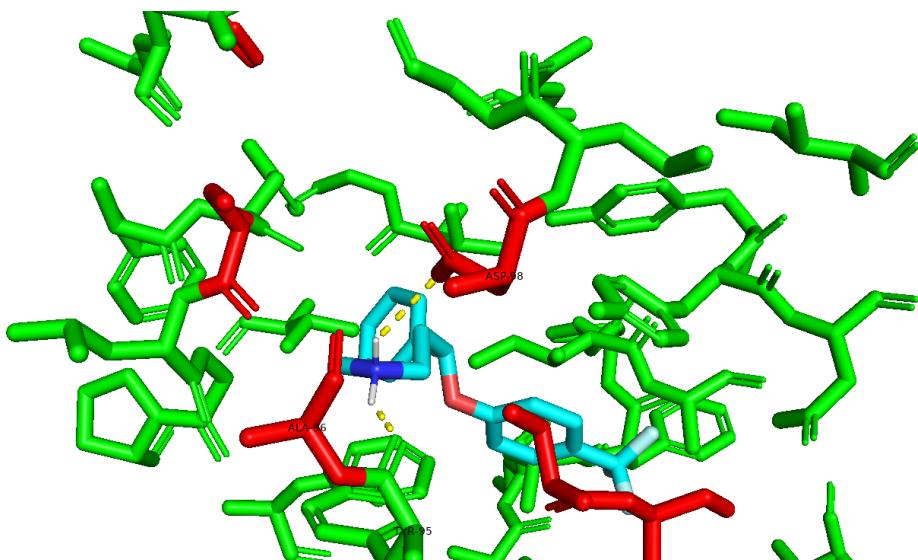


Figura 7. Sitios de unión Fluoxetina con el mayor Kd (Verde: Proteína, Azul: Ligando, Rojo: Sitios de unión), Fuente Autodock Vina (Eberhardt et al., 2021)

Tabla 5. Afinidad de unión Paroxetina, Fuente Autodock Vina (Eberhardt *et al.*, 2021)

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
ChainA_paroxetine	-10.1	0.0	0.0
ChainA_paroxetine	-9.4	6.026	3.38
ChainA_paroxetine	-9.3	6.41	3.456
ChainA_paroxetine	-9.0	6.126	3.523
ChainA_paroxetine	-8.8	6.9	3.623
ChainA_paroxetine	-8.6	7.468	4.576
ChainA_paroxetine	-8.3	7.908	5.353
ChainA_paroxetine	-7.8	9.486	7.225
ChainA_paroxetine	-7.7	15.615	12.338

For Educational Use Only

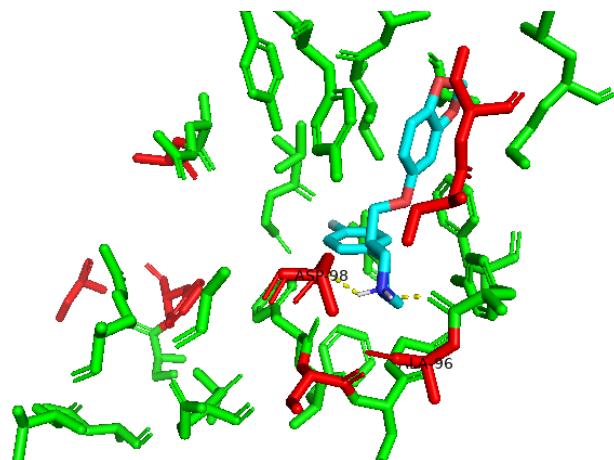


Figura 8. Sitios de unión Paroxetina con el mayor Kd (Verde: Proteína, Azul: Ligando, Rojo: Sitios de unión), Fuente Autodock Vina (Eberhardt et al., 2021)

For Educational Use Only

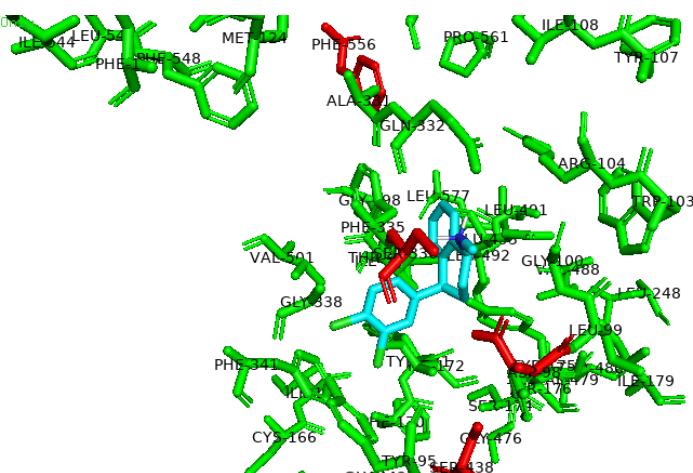


Figura 9. Sitios de unión Setralina con el mayor Kd (Verde: Proteína, Azul: Ligando Rojo: Sitios de unión), Fuente Autodock Vina (Eberhardt et al., 2021)

Podemos también observar en la figura 7 que la Alanina 96 y el ácido aspártico 98 son los contactos polares que interactúan con la fluoxetina, confirmando así que los encontrados en la Literatura efectivamente tienen incidencia en el proceso de inhibición de la recaptación de serotonina (Yang & Gouaux, 2021).

La paroxetina se comporta igual que los demás ISRS, encontrando que tiene en su máxima expresión de cálculo de energía libre 10.1 Kd correspondientes a la tabla 5.

Este resultado se explica gracias a que el ISRS paroxetina inhibe los canales Kv1.3 de una manera que depende de la concentración, el voltaje y la frecuencia (Hwang et al., 2021).

En esta se pudo observar que, como lo muestra la figura 8, también tiene contacto polar con la Alanina 96 y el ácido aspártico 98.

La sertralina, a pesar de que se encuentra en el sitio de acción catalítico de la proteína, no refleja que tenga contacto polar con ninguno de los aminoácidos encontrados en la literatura, sin embargo, la tabla 6 refleja que de cálculo de energía libre es considerable siendo el más alto 8.5Kd.

La falta de contacto polar se puede explicar de varias maneras, una es el BBB (blood-brain barrier) (Xiao et al., 2023) o inclusive a su fácil degradación dentro del cuerpo humano (Zhou et al., 2023).

El resultado de la interacción lo podemos ver reflejado en la figura 9.

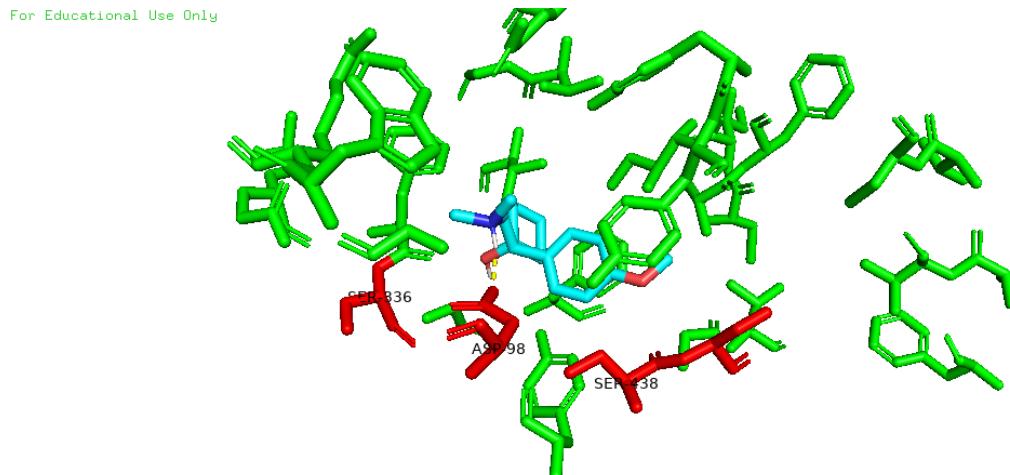


Figura 10. Sitios de unión Venlafaxina con el mayor Kd (Verde: Proteína, Azul: Ligando, Rojo: Sitios de unión), Fuente Auto-dock Vina (Eberhardt et al., 2021)

Por último, la venlafaxina muestra un comportamiento parecido a todos los elementos demostrados anteriormente, a pesar de que el cálculo de energía libre más alto (7.6Kd) mostrado en la tabla 7 es un poco más bajo que los ISRS estudiados, igual se puede encontrar que realiza su influencia en sitio catalítico de la proteína.

La venlafaxina en todos los escenarios mostró una afinidad cercana a los sitios de unión, por eso su tratamiento generalmente se asocia a trastornos depresivos mayores, dado que su uso tiene varios efectos secundarios asociados a diferentes casos clínicos reportados (Albiñana Pérez et al., 2012; Rodrigues et al., 2023; Rubio Álvaro et al., 2014).

Por el lado de los contactos polares vemos de nuevo en la figura 10 que la serina 438 y 439 vuelve a estar presente lo que nos da una idea de la influencia de este aminoácido en el proceso de inhibición de la serotonina.

El cuadro comparativo de cada uno de los acoplamientos, y sus contactos polares con los encontrados en la literatura se puede observar en la tabla 8.

A pesar de las similitudes estructurales, cada ISRS mostró un patrón de interacción levemente distinto. Paroxetina, fluoxetina y citalopram interactuaron directamente con los residuos previamente descritos en la literatura, mientras que la sertralina, aunque mostró buena afinidad, no estableció contactos polares relevantes, lo cual puede estar asociado a sus propiedades farmacocinéticas, como la facilidad de degradación o el paso por la barrera hematoencefálica (Xiao et al., 2023).

La venlafaxina, por su parte, mostró una afinidad moderada (-7.6 kcal/mol), manteniendo contacto con Ser438

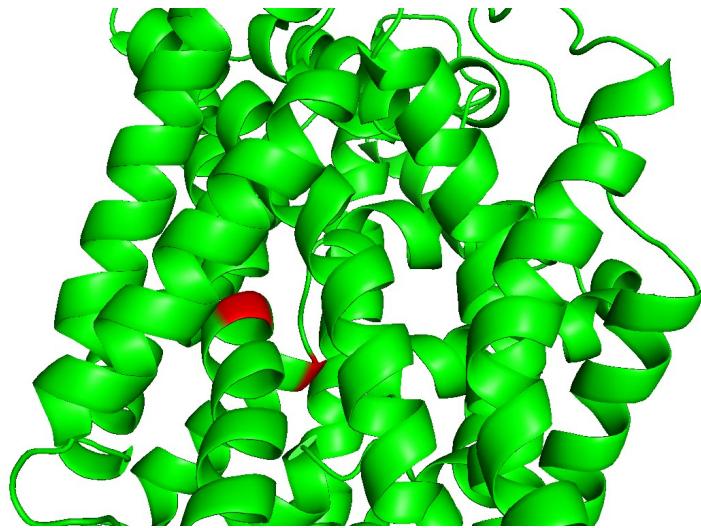


Figura 11. Sitios de unión con el mayor Kd, (Verde: Proteína, Rojo: Sitios de unión) Fuente Autodock Vina (Eberhardt et al., 2021).

Tabla 6. Afinidad de unión Sertralina, Fuente Autodock Vina (Eberhardt et al., 2021)

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
ChainA_Sertraline	-8.5	0.0	0.0
ChainA_Sertraline	-8.5	6.211	4.279
ChainA_Sertraline	-8.5	4.042	2.623
ChainA_Sertraline	-7.7	5.725	3.79
ChainA_Sertraline	-7.5	5.721	4.002
ChainA_Sertraline	-7.2	11.851	10.208
ChainA_Sertraline	-7.2	22.14	20.577
ChainA_Sertraline	-7.1	18.783	17.247
ChainA_Sertraline	-6.9	18.946	16.793

y Thr439, lo que sugiere una eficacia similar, aunque menor en comparación con otros ISRS. Estos hallazgos coinciden con reportes clínicos que recomiendan este fármaco para casos resistentes o específicos (Rodrigues et al., 2023).

Los fármacos ISRS en efecto, tienen una influencia tanto en el sitio catalítico de la proteína 5HT, como en sus sitios de unión, siendo principalmente el sitio central de la proteína donde se inhibe el comportamiento de la serotonina como neurotransmisor (Coleman et al., 2016). La búsqueda realizada y comprobada refleja que el sitio catalítico de la proteína se encuentra entre los sitios de unión 96 (A) y 439(T).

Acoplamiento molecular del Cortisol en la proteína 5HT

El acoplamiento de hormonas ha sido ampliamente estudiado para determinar la utilización de fármacos en dianas moleculares de gran potencial (Abdulghani et al., 2022; Arthur et al., 2022; Wu et al., 2009). El cortisol (Hidrocortisona) también ha sido de gran interés por parte de la comunidad científica, destacando su estudio en desórdenes asociados a la depresión y la ansiedad (Levi et al., 2024), teniendo gran influencia en análisis estadístico y de revisiones (Wang et al., 2024). El acoplamiento molecular del cortisol generó la siguiente tabla de cálculo de energía libre que revela la afinidad de unión que se tiene con la proteína 5HT.

Tabla 7. Afinidad de unión Venlafaxina, Fuente Autodock Vina (Eberhardt *et al.*, 2021)

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
ChainA_venlafaxine	-7.6	0.0	0.0
ChainA_venlafaxine	-7.3	4.102	2.44
ChainA_venlafaxine	-7.3	3.236	2.119
ChainA_venlafaxine	-6.8	6.744	3.871
ChainA_venlafaxine	-6.7	5.781	3.004
ChainA_venlafaxine	-6.7	8.108	3.889
ChainA_venlafaxine	-6.6	4.97	2.522
ChainA_venlafaxine	-6.5	8.005	3.462
ChainA_venlafaxine	-6.4	17.001	13.933

For Educational Use Only

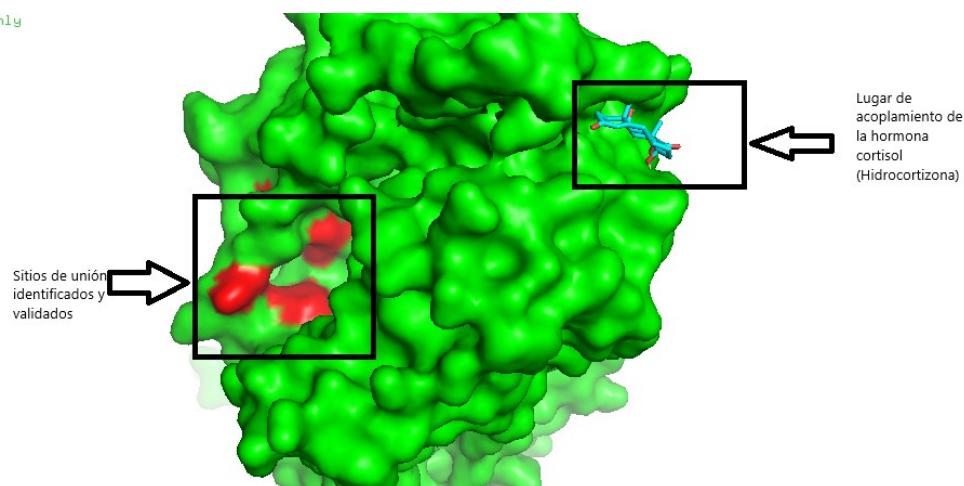


Figura 12. Sitio de unión de la hidrocortisona con el mayor cálculo de energía libre. Fuente Autodock Vina (Eberhardt *et al.*, 2021).

Inicialmente se observa que de las tablas analizadas hasta el momento es el ligando con menos Kd (7.0) que el resto de las moléculas analizadas.

La influencia en los sitios de unión, es decir, los contactos polares que tiene el cortisol con los nucleótidos marcados como sitios de unión de la proteína para lograr el efecto inhibitorio de los fármacos ISRS, es nulo.

Esto indica que la hidrocortisona como respuesta natural del ser humano a situaciones de estrés o ansiedad, no tiene ningún efecto en las dianas moleculares de los fármacos ISRS.

Esto se puede justificar dado que la hidrocortisona y los ISRS operan a través de mecanismos biológicos diferentes (Pasquereau *et al.*, 2021). La hidrocortisona se une a

los receptores de glucocorticoides, influenciando la transcripción de genes relacionados con la respuesta al estrés, mientras que los ISRS específicamente inhiben la recaptación de serotonina en las sinapsis neuronales (Deo & Redpath, 2022). Estudios han demostrado que la hidrocortisona no modula directamente los transportadores de serotonina, los cuales son las dianas moleculares principales de los ISRS (Holsboer, 2000). Sin embargo, existen evidencias que sugieren que la hidrocortisona, a través de su acción en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), puede modular indirectamente la actividad serotoninérgica. El estrés crónico y los niveles elevados de cortisol han sido asociados con alteraciones en los receptores de serotonina y en la expresión de genes relacionados con la serotonina, lo cual podría interferir con la acción de los ISRS (Kiser *et al.*, 2012).

Tabla 8. Afinidad de unión fármacos, Fuente Autodock Vina (Eberhardt *et al.*, 2021)

Fármaco/Sitio de Unión	94 (G)	96 (A)	97 (V)	98 (D)	101 (N)	336 (S)	368 (N)	434 (L)	437 (D)	438 (S)	439 (T)	494 (E)	495 (Y)	556 (F)	559 (S)
Citalopram										X	X				
Fluoxetina		X		X											
Paroxetina		X		X											
Sertralina															
Venlafaxina										X	X				

Tabla 9. Afinidad de unión Hidrocortisona, Fuente Autodock Vina (Eberhardt *et al.*, 2021)

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
ChainA_Hydrocortisone	-7.0	0.0	0.0
ChainA_Hydrocortisone	-6.9	53.121	51.841
ChainA_Hydrocortisone	-6.9	20.707	18.229
ChainA_Hydrocortisone	-6.9	46.738	45.331
ChainA_Hydrocortisone	-6.8	27.259	23.887
ChainA_Hydrocortisone	-6.7	31.625	28.448
ChainA_Hydrocortisone	-6.7	49.505	48.283
ChainA_Hydrocortisone	-6.6	23.316	18.732
ChainA_Hydrocortisone	-6.6	53.683	51.16

La serotonina, al actuar sobre los receptores 5-HT 1A en el hipocampo dorsal, facilita la adaptación al estrés severo e ineludible. Un fallo en este sistema inducido por un estrés severo y/o niveles elevados de corticoides predispondría al desarrollo de déficits conductuales inducidos por el estrés. Este proceso se vería facilitado por el glutamato y el óxido nítrico. Los fármacos que facilitan la neurotransmisión mediada por 5-HT 1A o atenúan la neurotransmisión glutamatérgica/nitrérgica en la formación del hipocampo, por otro lado, promoverían la adaptación al estrés e inducirían efectos similares a los de los antidepresivos (Joca *et al.*, 2007).

Además, este enlace de unión esta solo evaluado como consecuencia de un estrés moderado, lo cual puede ser contrario a estudios *in vitro* donde tiene como muestra el estrés como factor crónico, concluyendo inclusive que: “el cortisol, al mejorar la expresión del transportador de serotonina, podría regular negativamente la disponibilidad de serotonina en la hendidura sináptica” (Tafet *et al.*, 2011).

Por último, algunos estudios clínicos han sugerido que la administración de glucocorticoides puede alterar la respuesta a los ISRS en pacientes con trastornos depresivos. Esto se debe a que el estrés y la activación prolongada del eje HPA pueden llevar a cambios en la sensibilidad de los receptores de serotonina o en la expresión de los transportadores de serotonina, afectando así la eficacia de los ISRS (Anacker *et al.*, 2011).

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio confirman que el acoplamiento molecular es una herramienta válida y eficiente para analizar la interacción entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la proteína transportadora SERT (5HT). Se evidenció que los fármacos evaluados presentan alta afinidad de unión con los sitios activos previamente reportados, especialmente los residuos Ala96, Asp98, Ser438 y Thr439, lo que coincide con su mecanismo de acción descrito en la literatura.

La paroxetina y el citalopram fueron los compuestos con mayor afinidad de unión, mientras que la sertralina, a pesar de tener buena afinidad, no mostró contactos polares relevantes con la proteína, lo cual podría estar relacionado con sus propiedades farmacocinéticas más que con su capacidad inhibitoria directa.

Por otro lado, la evaluación *in silico* del cortisol reveló que no existe interacción directa significativa entre esta hormona y los sitios activos de SERT, lo que descarta su acción directa como modulador competitivo de los ISRS. Sin embargo, se reconoce que el cortisol podría ejercer una influencia indirecta sobre el sistema serotoníngérico a través de mecanismos epigenéticos o del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), como lo sugieren estudios clínicos y moleculares previos.

En conjunto, este estudio demuestra el potencial del acoplamiento molecular no solo para validar interacciones farmacológicas conocidas, sino también para explorar nuevas hipótesis sobre la modulación epigenética de proteínas diana en trastornos neuropsiquiátricos. Futuros estudios podrían incorporar dinámica molecular, simulaciones de flexibilidad proteica o estudios de expresión génica para complementar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

Abdulghani, M. A. M., Alshehade, S. A., Kamran, S., & Alshawsh, M. A. (2022). Effect of monosodium glutamate on serum sex hormones and uterine histology in female rats along with its molecular docking and *in silico* toxicity. *Helijon*, 8(10). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10967>

Agarwal, C. D., Palka, J. M., Gajewski, A. J., Khan, D. A., & Brown, E. S. (2023). The efficacy of citalopram or escitalopram in patients with asthma and major depressive disorder. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.004>

Albiñana Pérez, M. S., Cea Pereira, L., Bilbao Salcedo, J., & Rodríguez Penín, I. (2012). Posible síndrome serotoníngérico relacionado con la administración de venlafaxina y tramadol. In *Farmacia Hospitalaria* (Vol. 36, Issue 6, pp. 548–549). <https://doi.org/10.7399/FH.2012.36.6.49>

Anacker, C., Zunszain, P. A., Carvalho, L. A., & Pariante, C. M. (2011). The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 415–425. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.007>

Arthur, D. E., Soliman, M. E. S., Adeniji, S. E., Adediran, O., & Peter, F. (2022). QSAR AND MOLECULAR DOCKING STUDY OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR INHIBITORS. *Scientific African*, 17. <https://doi.org/10.1016/j.sciac.2022.e01291>

Avery, S. N., Clauss, J. A., & Blackford, J. U. (2016). The Human BNST: Functional Role in Anxiety and Addiction. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 41, Issue 1, pp. 126–141). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.185>

Baena, J. A., Valle, D., José, Á., Moreno, R., Jaime Gómez Alegria, C., Esther, D., & Camargo, G. (2013). Comparison of DNA extraction methods from formalin-fixed paraffin sections for RCP amplification. In *Rev. Colomb. Biotecnol* (Issue 1).

Burley, S. K., Berman, H. M., Bhikadiya, C., Bi, C., Chen, L., Di Costanzo, L., Christie, C., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Ghosh, S., Goodsell, D. S., Green, R. K., Guranovic, V., Guzenko, D., Hudson, B. P., Liang, Y., Lowe, R., Peisach, E., ... Ioannidis, Y. E. (2019). Protein Data Bank: The single global archive for 3D macromolecular structure data. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D520–D528. <https://doi.org/10.1093/nar/gky949>

Chocron Bentata, L. (2011). Fluoxetine is the most effective medical treatment and sertraline is the best tolerated in patients with generalized anxiety disorder. *FMC Formacion Medica Continuada En Atencion Primaria*, 18(7), 460. [https://doi.org/10.1016/S1134-2072\(11\)70180-3](https://doi.org/10.1016/S1134-2072(11)70180-3)

Clustal. (2023). Clustal Omega. <Https://Www.Ebi.Ac.Uk/Tools/Msa/Clustalo/>.

Coleman, J. A., Green, E. M., & Gouaux, E. (2016). X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. *Nature*, 532(7599), 334–339. <https://doi.org/10.1038/nature17629>

Deo, N., & Redpath, G. (2022). Serotonin Receptor and Transporter Endocytosis Is an Important Factor in the Cellular Basis of Depression and Anxiety. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.804592>

Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891–3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>

Evans-Lacko, S., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Benjet, C., Bruffaerts, R., Chiu, W. T., Florescu, S., De Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hu, C., Karam, E. G., Kawakami, N., Lee, S., Lund, C., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., ... Wojtyniak, B. (2018). Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: Results from the WHO World Mental Health (WMH) sur-

veys. *Psychological Medicine*, 48(9), 1560–1571. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003336>

Goode, T. D., Tanaka, K. Z., Sahay, A., & McHugh, T. J. (2020). An Integrated Index: Engrams, Place Cells, and Hippocampal Memory. In *Neuron* (Vol. 107, Issue 5, pp. 805–820). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.07.011>

Gu, Y., Zhang, X., Xu, A., Chen, W., Liu, K., Wu, L., Mo, S., Hu, Y., Liu, M., & Luo, Q. (2023). Protein-ligand binding affinity prediction with edge awareness and supervised attention. *IScience*, 26(1). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105892>

Hayase, T. (2016). Putative epigenetic involvement of the endocannabinoid system in anxiety- and depression-related behaviors caused by nicotine as a stressor. *PLoS ONE*, 11(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158950>

Holsboer, F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology*, 23 (5), 477–501. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7)

Hwang, S., Kim, J. H., & Jo, S. H. (2021). Inhibitory effect of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine on human Kv1.3 channels. *European Journal of Pharmacology*, 912. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174567>

Irwin, J. J., Tang, K. G., Young, J., Dandarchuluun, C., Wong, B. R., Khurelbaatar, M., Moroz, Y. S., Mayfield, J., & Sayle, R. A. (2020). ZINC20—A Free Ultralarge-Scale Chemical Database for Ligand Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(12), 6065–6073. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00675>

Joca, S. R. L., Ferreira, F. R., & Guimarães, F. S. (2007). Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrenergic neurotransmitter systems. In *Stress* (Vol. 10, Issue 3, pp. 227–249). <https://doi.org/10.1080/10253890701223130>

Kastritis, P. L., & Bonvin, A. M. J. J. (2013). On the binding affinity of macromolecular interactions: Daring to ask why proteins interact. In *Journal of the Royal Society Interface* (Vol. 10, Issue 79). Royal Society. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0835>

Kiser, D., SteemerS, B., Branchi, I., & Homberg, J. R. (2012). The reciprocal interaction between serotonin and social behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 786–798. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.009>

Kong, W., Wang, W., & An, J. (2020). Prediction of 5-hydroxytryptamine transporter inhibitors based on machine learning. *Computational Biology and Chemistry*, 87. <https://doi.org/10.1016/j.combiolchem.2020.107303>

Koob, G. F., Buck, C. L., Cohen, A., Edwards, S., Park, P. E., Schlosburg, J. E., Schmeichel, B., Vendruscolo, L. F., Wade, C. L., Whitfield, T. W., & George, O. (2014). Addiction as a stress surfeit disorder. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 76, Issue PART B, pp. 370–382). <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.024>

Kumar, S., Jena, L., Sahoo, M., Kakde, M., Daf, S., & Varma, A. K. (2015). In Silico Docking to Explicate Interface between Plant-Originated Inhibitors and E6 Oncogenic Protein of Highly Threatening Human Papillomavirus 18. *Genomics & Informatics*, 13(2), 60. <https://doi.org/10.5808/gi.2015.13.2.60>

Levi, E., Peysachov, G., Admon, R., & Zilcha-Mano, S. (2024). Cortisol interdependence during psychotherapy in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 163, 106983. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.106983>

Malyshev, A. V., Sukhanova, I. A., Ushakova, V. M., Zorkina, Y. A., Abramova, O. V., Morozova, A. Y., Zubkov, E. A., Mitkin, N. A., Pavshintsev, V. V., Doronin, I. I., Gedzun, V. R., Babkin, G. A., Sanchez, S. A., Baker, M. D., & Haile, C. N. (2022). Peptide LCGA-17 Attenuates Behavioral and Neurochemical Deficits in Rodent Models of PTSD and Depression. *Pharmaceuticals*, 15(4). <https://doi.org/10.3390/ph15040462>

Ministro Salud Y Protección Social, E. DE. (n.d.). *Política Nacional de Salud Mental Ministerio de Salud y Protección Social-Resolución 4886 de 2018 2 Por la cual se adopta la Política Nacional de Salud Mental*.

Pasquereau, B., Drui, G., Saga, Y., Richard, A., Millot, M., Météreau, E., Sgambato, V., Tobler, P. N., & Tremblay, L. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitor treatment retunes emotional valence in primate ventral striatum. *Neuropsychopharmacology*, 46(12), 2073–2082. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00991-x>

Protein Data Bank. (n.d.). *X-ray structure of the ts2 human serotonin transporter*. [Https://Www.Rcsb.Org/3d-View/5I6Z](https://Www.Rcsb.Org/3d-View/5I6Z).

Rangel-Aldao, R. (2008). De las redes de información celular a la medicina molecular digital From cellular information networks to digital molecular medicine. In *Rev. Colomb. Biotecnol* (Issue 1).

Rodrigues, P., Guimarães, L., Carvalho, A. P., & Oliva-Teles, L. (2023). Carbamazepine, venlafaxine, tramadol, and their main metabolites: Toxicological effects on zebrafish embryos and larvae. *Journal of Hazardous Materials*, 448. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.130909>

Roth, T. L. (2013). Epigenetic mechanisms in the development of behavior: Advances, challenges, and future promises of a new field. *Development and Psycho-*

pathology, 25(4 PART 2), 1279–1291. <https://doi.org/10.1017/S0954579413000618>

Rubio Álvaro, N., Tejedor Prado, P., Hidalgo Correas, F. J. osé, & García Diaz, B. (2014). Serious QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. In *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* (Vol. 38, Issue 5, pp. 445–446). <https://doi.org/10.7399/fh.2014.38.5.7537>

Schrödinger LLC. (2015). *The PyMOL Molecular Graphics System, Version~1.8.*

Stadtman, E. R., & Levine, R. L. (2000). Protein oxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899, 191–208. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06187.x>

Stephenson, N., Shane, E., Chase, J., Rowland, J., Ries, D., Justice, N., Zhang, J., Chan, L., & Cao, R. (2019). Survey of Machine Learning Techniques in Drug Discovery. *Current Drug Metabolism*, 20(3), 185–193. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180820112457>

Straley, C. M., Sochacki, M., Reed, E., Carr, C. N., & Baugh, T. B. (2022). Comparison of the effect of citalopram, bupropion, sertraline, and tricyclic antidepressants on QTc: A cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders*, 296, 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.149>

TAFET, G., TOISTER-ACHITUV, M., & SHINITZKY, M. (2011). Enhancement of serotonin uptake by cortisol a possible link between stress and depression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*.

UniProt. (2023). UniProt. [Https://Www.Uniprot.Org](https://www.uniprot.org).

Wang, R., Kogler, L., & Derntl, B. (2024). Sex differences in cortisol levels in depression: A systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in Neuroendocrinology* (Vol. 72). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101118>

WHO. (2020). *Mental health atlas*.

WHO. (2023). *MENTAL HEALTH ATLAS OF THE AMERICAS*.

Wishart, D. S., Knox, C., Guo, A. C., Shrivastava, S., Hasanalini, M., Stothard, P., Chang, Z., & Woolsey, J. (2006). DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Research*, 34(Database issue). <https://doi.org/10.1093/nar/gkj067>

Wu, B., Zhang, Y., Kong, J., Zhang, X., & Cheng, S. (2009). In silico predication of nuclear hormone receptors for organic pollutants by homology modeling and molecular docking. *Toxicology Letters*, 191(1), 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.08.005>

Xiao, Y., Xu, W., Niu, D., Quan, Z., & Wang, L. (2023). Investigation into the Impact of Proton Pump Inhibitors on Sertraline Transport across the Blood-Brain Barrier. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106653. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106653>

Yang, D., & Gouaux, E. (2021). *Illumination of serotonin transporter mechanism and role of the allosteric site* (Vol. 7).

Zhou, Z., Wu, D., Wu, H., Fu, B., Wang, X., Ling, J., Jin, X., & Gu, C. (2023). Effect of common low-molecular-weight organic acid on the photodegradation of sertraline by ferrihydrite. *Chemosphere*, 341. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139926>