



¹ Departamento de Alimentos y Biotecnología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México. ana.jarayrivera@alumno.buap.mx

² Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México. andrea.morenoce@alumno.buap.mx, francisco.melendez@correo.buap.mx

³ Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México. mareug.castro@correo.buap.mx

⁴ Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México. norma.caballero@correo.buap.mx

*Autor para correspondencia: norma.caballero@correo.buap.mx

Recibido: 20/11/2024. Última revisión: 09/05/2025. Aceptado: 22/07/2025.

Acoplamiento molecular entre fármacos para Alzheimer y la enzima γ -secretasa

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia y consiste en un deterioro cognitivo y conductual que afecta principalmente a los adultos mayores. Se estima que, en los próximos 30 años, 115 millones de personas en todo el mundo estarán afectadas por esta enfermedad. Ante el aumento previsto de casos, los investigadores están buscando alternativas para controlar la EA. Un enfoque importante es el estudio de la proteína γ -secretasa, relacionada con la neurotoxicidad de los péptidos involucrados en la cascada amiloide, una vía bioquímica fundamental en el desarrollo de la EA.

En este trabajo se realizaron estudios *in silico* con los fármacos JNJ-40418677, GSM-1, bexaroteno y trodusquemina para evaluar su eficacia como moduladores del sitio activo de la subunidad catalítica presenilina 1 (PSEN-1), que forma parte del complejo γ -secretasa. Según los valores de energía de afinidad obtenidos en el acoplamiento molecular, JNJ-40418677 fue identificado como el compuesto con mayor potencial de unión a PSEN-1, seguido de trodusquemina, bexaroteno y GSM-1. Los resultados obtenidos aportan información relevante sobre las características químicas y físicas básicas que deberán ser consideradas en el diseño de moléculas con potencial inhibitorio sobre la γ -secretasa que, como consecuencia, tendrían implicaciones en el tratamiento de la EA.

Palabras clave: acoplamiento molecular; diseño de fármacos; enfermedad de Alzheimer; γ -secretasa; presenilina 1.

Molecular Docking between Alzheimer's Drugs and γ -secretase Enzyme

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, characterized by cognitive and behavioral decline, and primarily affects older adults. It is estimated that worldwide, 115 million people will be affected by the disease in the next 30 years. Given the anticipated increase in cases, researchers are exploring various alternatives to control AD. One area of focus is the study of the γ -secretase protein, which is linked to peptide neurotoxicity involved in the amyloid cascade, a key biochemical pathway in the development of AD.

In this study, *in silico* studies were conducted with the drugs JNJ-40418677, GSM-1, bexarotene, and trodusquemine to evaluate their efficacy as modulators of the active site of the presenilin catalytic subunit 1 (PSEN-1), which is part of the γ -secretase complex. According to the affinity energy values obtained from molecular docking, JNJ-40418677 was identified as the compound with the greatest binding potential to PSEN-1, followed by trodusquemine, bexarotene, and GSM-1. The results obtained provide relevant information on the basic chemical and physical characteristics that should be considered in the design of molecules with inhibitory potential on γ -secretase, which, as a result, would have implications for the treatment of AD.

Keywords: Molecular docking; drug design; Alzheimer's disease; γ -secretase; presenilin 1.

Acoplamiento molecular entre medicamentos para Alzheimer e a enzima γ -secretase

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e consiste em comprometimento cognitivo e comportamental, que afeta principalmente adultos mais velhos. Estima-se que, nos próximos 30 anos, 115 milhões de pessoas em todo o mundo serão impactadas pela doença. Diante do aumento previsto de casos, pesquisadores estão investigando diversas alternativas para o controle da DA. Um dos focos de estudo é a proteína γ -secretase, associada à neurotoxicidade dos peptídeos envolvidos na cascata amiloide, uma via bioquímica crucial para o desenvolvimento da DA.

Neste estudo, realizamos análises *in silico* com os medicamentos JNJ-40418677, GSM-1, bexaroteno e trodusquemina, visando avaliar sua eficácia como moduladores do sítio ativo da subunidade catalítica presenilina 1 (PSEN-1), parte do complexo γ -secretase. De acordo com os valores de energia de afinidade obtidos na metodologia de acoplamento molecular, o fármaco JNJ-40418677 foi identificado como o que apresenta o maior potencial de ligação com a subunidade PSEN-1, seguido pela trodusquemina, bexaroteno e GSM-1. Os resultados obtidos fornecem informações relevantes sobre os primeiros passos no design de moléculas com potencial inibitório sobre a γ -secretase o que, como consequência, teriam implicações no tratamento da EA.

Palavras-chave: acoplamiento molecular; concepção de medicamentos; doença de Alzheimer; γ -secretase; presenilina 1.



Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas son procesos patológicos asociados con la agregación de proteínas anormales dentro o fuera de las células; sin embargo, aún queda mucho por entender sobre los factores que las causan. La enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer (EA) son algunas enfermedades neurodegenerativas. En particular, la EA posee una fisiopatología muy compleja debido a que hay múltiples factores implicados en su manifestación.

La EA se caracteriza por la muerte de las células nerviosas del cerebro y normalmente se presenta en la edad adulta. Las funciones cognitivas se deterioran de forma progresiva e irreversible, en especial la memoria a corto plazo. Por lo general, comienza paulatinamente y sus primeros síntomas suelen atribuirse a la vejez o al olvido común. A medida que la enfermedad avanza, se va haciendo más evidente el deterioro de las capacidades cognitivas, como la capacidad para tomar decisiones y llevar a cabo las tareas cotidianas, asimismo pueden surgir modificaciones de la personalidad y conductas problemáticas. En sus etapas avanzadas, la EA conduce a la demencia y finalmente a la muerte [1, 2].

Hasta el momento, se han establecido dos hipótesis sobre el desarrollo de la EA (**figura 1**). Por un lado, la hipótesis de cascada amiloidea propone que tanto el exceso como la acumulación de péptido β -amiloide (βA) se debe a un cambio en el metabolismo de la proteína precursora de amiloide (APP). Este cambio se considera como la causa principal del daño neurodegenerativo presente en los pacientes con Alzheimer, con la posterior hiperfosforilación de la proteína tau (τ).

Por otro lado, la hipótesis de τ sugiere que el mecanismo de ensamblaje y estabilización de los microtúbulos en el citoesqueleto se ve afectado de manera directa a causa de la hiperfosforilación de la proteína τ , esto causa inconsistencia en su estructura y la formación de agregados de la proteína, lo cual, eventualmente, induce daño y muerte neuronal. Una vez sucedida la hiperfosforilación se forman las placas amiloides [3, 4].

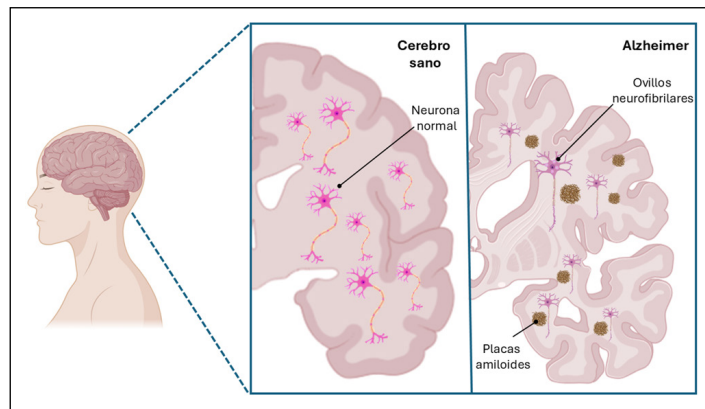


Figura 1. Neurona en estado normal (izquierda) frente a neuronas en estado anormal (derecha) afectadas por la acumulación de péptido β -amiloide debido a una hiperfosforilación de la proteína τ . Elaboración propia en BioRender.

Se han realizado diversos estudios con el objetivo de identificar blancos terapéuticos específicos para el desarrollo de fármacos que provoquen el mínimo de efectos secundarios; sin embargo, no ha resultado una tarea sencilla. Tal es el caso de una serie de ensayos clínicos para eliminar los agregados de proteína amiloide en el cerebro, los cuales resultaron ser ineficaces contra los síntomas del paciente [5, 6]. Por otra parte, hallazgos recientes obtenidos mediante técnicas avanzadas, como el análisis completo del proteoma, revelaron cambios moleculares previos a la agregación de proteínas en el cerebro [7]. Con este panorama, es fundamental realizar nuevas investigaciones, implementar nuevas técnicas de diagnóstico y

desarrollar fármacos novedosos lo suficientemente efectivos, que no afecten otras actividades del sistema nervioso central (SNC).

En los últimos años, la proteína γ -secretasa ha tomado relevancia en el tratamiento de la EA como posible diana terapéutica, particularmente la subunidad catalítica presenilina 1 (PSEN-1), cuya disfunción ha sido asociada con esta enfermedad [8]. La modulación del complejo interviene directamente en la actividad de la APP y, por consiguiente, en los niveles del péptido βA [9], frecuentemente de 40 ($\beta A40$) o 42 ($\beta A42$) aminoácidos en condiciones patológicas [10].

En este sentido, el uso de técnicas computacionales (*in silico*) se ha vuelto necesario para el desarrollo de nuevos fármacos. Entre estas técnicas, el acoplamiento molecular es ampliamente utilizado para identificar sitios de unión específicos en la estructura del receptor, que permitan establecer interacciones moleculares con el ligante para la formación de un complejo ligante-receptor estable (mínima energía) [11]. Usualmente, el proceso comienza con un blanco o diana molecular (receptor) de estructura conocida, tal como una enzima de interés médico, y una o varias estructuras más pequeñas (ligante) que puedan unirse a la misma [12].

Los programas computacionales que realizan este tipo de cálculos emplean mecánica molecular, como el programa AutoDock [13]. Este es un programa gratuito de código abierto, es uno de los más utilizados para el estudio de interacciones ligante-receptor, y ha sido diseñado para predecir las posiciones preferentes en la unión de moléculas pequeñas, como sustratos o candidatos a fármacos, con un receptor de estructura tridimensional conocida.

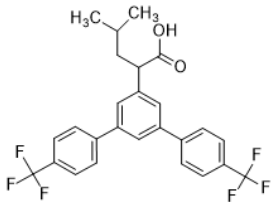
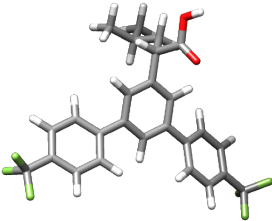
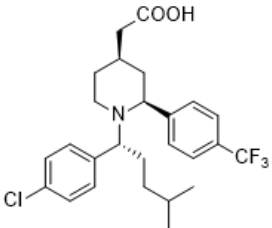
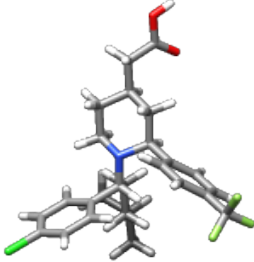
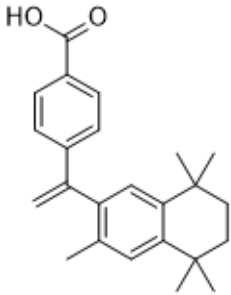
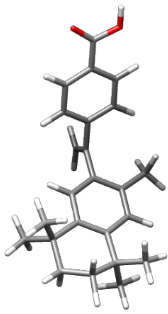
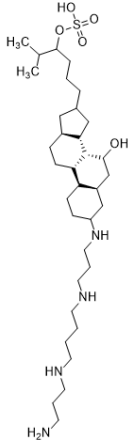
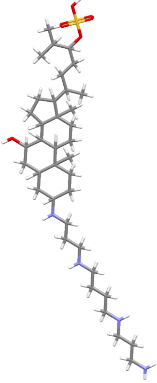
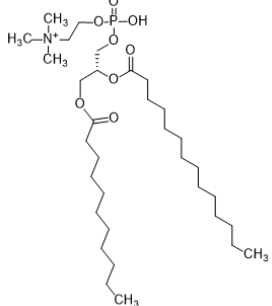
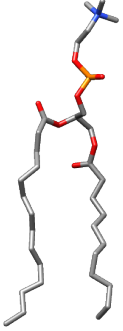
Esta y otras técnicas han sido de utilidad para predecir la conformación de la unión y la energía libre involucrada en la formación de complejos ligante-receptor. Como se ha expresado antes, una de las aplicaciones más importantes de esta técnica es en el diseño de fármacos, donde es posible realizar una exploración de compuestos en bibliotecas virtuales para, posteriormente, proponer una hipótesis sobre cómo los diferentes ligantes inhiben o no cierto blanco de interés de acuerdo con su estructura [12].

Por todo lo expuesto, el presente trabajo tiene como propósito identificar el papel que juega la γ -secretasa en la función biológica de los compuestos JNJ-40418677, GSM-1, bexaroteno y trodusquemina, que han sido utilizados ampliamente para tratar la EA [14–16]. Particularmente, los compuestos JNJ-40418677 y GSM-1 son reconocidos moduladores de la γ -secretasa, debido a su capacidad de modificar la producción de péptidos β -amiloides sin inhibir completamente la actividad enzimática, lo que reduce los efectos adversos relacionados con la inhibición total de esta enzima [17]. Por otro lado, el bexaroteno y la trodusquemina, aunque no actúan directamente como inhibidores clásicos de γ -secretasa, han mostrado influencias indirectas sobre su actividad o sobre rutas relacionadas con el metabolismo del péptido β -amiloide, mediante mecanismos de señalización celular o regulación de lípidos [18, 19].

En este estudio se evaluará, mediante cálculos de acoplamiento molecular, la efectividad de los cuatro compuestos como moduladores de la subunidad PSEN-1, por su papel central dentro del complejo enzimático γ -secretasa. Este complejo es responsable de la escisión intramembrana de múltiples proteínas sustrato, incluyendo la APP que da lugar a la formación de péptidos β -amiloides ($A\beta$), especialmente $A\beta42$, que se agrupan en placas seniles, una de las principales características neuropatológicas de la EA [20].

En este contexto, la evaluación de la interacción entre PSEN-1 y los compuestos seleccionados mediante acoplamiento molecular permitirá identificar interacciones necesarias y posibles mecanismos de inhibición, contribuyendo de esta manera al diseño racional de terapias dirigidas a esta subunidad del complejo γ -secretasa.

Tabla 1. Fármacos y sustrato natural de la γ-secretasa empleados en el acoplamiento molecular.

| Nombre del fármaco | Estructura 2D | Estructura 3D | Descripción |
|--|---|---|---|
| JNJ-40418677 |  |  Número de ER: 9/32 | Presentó una concentración inhibitoria 50 (IC50) contra el porcentaje de actividad de la γ-secretasa de 200 nM. Podría aumentar la producción de otros βA [25]. PubChem CID: 52939724 |
| GSM-1 (Modulador de la gamma secretasa) |  |  Número de ER: 10/32 | Redujo los niveles de βA entre 38 y 48%. Después de 24 h los niveles regresaron a los valores iniciales, sin rebote que propiciara un incremento de los valores originales [25]. PubChem CID: 57987388 |
| Bexaroteno |  |  Número de ER: 3/32 | Retrasó la nucleación primaria en la agregación de βA42 [29]. PubChem CID: 13C4 CCDC ID: DAQCII |
| Trodusquemina |  |  Número de ER: 22/32 | Aumentó la agregación de βA42, pero suprimió su toxicidad al desplazar los oligómeros de las membranas celulares [30]. PubChem CID: 9917968 |
| PC1 (1,2-diacil-sn-glicero-3-fosfocolina) |  |  Número de ER: 32/33 | Ligante natural de la γ-secretasa. Responsable de la actividad proteolítica productora de βA [22, 29]. PubChem CID: 94190 |

ER: enlaces rotables.

Materiales y métodos

El proceso para el estudio computacional de la interacción entre la proteína γ -secretasa y los fármacos se realizó en tres pasos generales: selección y preparación estructural del blanco y los ligantes, cálculo de la energía de afinidad del complejo ligante-receptor mediante la técnica de acoplamiento molecular y evaluación de los resultados.

Selección y preparación de las moléculas

En primer lugar, se realizó la búsqueda de la estructura de la proteína γ -secretasa en la plataforma Protein Data Bank (PDB) [21]: su ID es 5A63 y su organismo de expresión es el *homo sapiens*. La proteína registrada en banco de datos se obtuvo mediante microscopía electrónica, con una resolución de 3,4 Å, y está formada por cuatro cadenas nombradas como A, B, C y D.



Figura 2. Proteína γ -secretasa. Se muestran las cuatro cadenas que la conforman, A (rojo), B (amarillo), C (azul) y D (negro). Se muestra en color café traslúcido la membrana simulada gráficamente que delimita la región transmembranal de la proteína [22]. Elaboración propia en BioRender.

Posteriormente, se aisló la estructura de la cadena B (color amarillo en la **figura 2**) que contiene a la subunidad PSEN-1, que a su vez contiene el sitio activo [22]. Para ello, se eliminaron las estructuras de cristalización no proteicas, las moléculas de agua y las cadenas duplicadas (A, C y D) con ayuda del programa USCF Chimera [23]. Este tratamiento es un paso esencial para eliminar las moléculas que no son útiles para este tipo de procedimiento. Después, en el programa AutoDockTools [24] se añadieron átomos de hidrógeno

(únicamente polares) y se asignaron las cargas atómicas, la información se guardó en un archivo con formato PDBQT.

Por otro lado, se obtuvieron las estructuras cristalinas del sustrato natural 1,2-diacil-sn-glicero-3-fosfolina (PC1) a partir de la entrada PDB ID: 5A63 [25], y del compuesto bexaroteno, identificado con el código CDCC ID: DAQCII [26]. Para el resto de los ligantes, su estructura tridimensional fue obtenida de la base de datos PubChem del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI) [27]. Además, se realizaron cálculos de optimización de geometría utilizando el método semiempírico PM6 en el programa Gaussian 09 [28] con la finalidad de refinar las estructuras. Para finalizar, se agregaron las cargas atómicas y se optó por activar o desactivar los enlaces rotables (ER).

Debido a la naturaleza química de algunos ligantes (cadenas carbonadas o nitrogenadas largas con libre giro), se propuso tratarlos de dos formas, una con todos los posibles ER activos, y otra con estos enlaces desactivados, es decir, en una conformación completamente rígida con enlaces no rotables (ENR). El tratamiento flexible (ER activos) permite al ligando explorar su espacio conformacional durante la simulación, lo que refleja de manera más fidedigna su comportamiento dinámico. Esta condición favorece la identificación de modos de unión óptimos con la subunidad PSEN-1, potencialmente asociados a una mayor afinidad de unión y estabilidad del complejo, así como a la formación de interacciones moleculares importantes, que podrían no manifestarse en un sistema rígido. En contraste, los ENR restringen al ligante a una conformación única que, además de reducir la complejidad computacional, es útil para inferir la dependencia estructural de la unión y estimar la estabilidad farmacodinámica del compuesto.

Las estructuras bidimensionales y tridimensionales de los fármacos utilizados, así como el sustrato natural se presentan en la **tabla 1**. También se muestra una breve descripción de su funcionalidad y el número de ER presentes en cada uno.

Delimitación del sitio de búsqueda

Para continuar con la preparación previa al cálculo de acoplamiento molecular, fue necesario delimitar la zona donde se realizó la búsqueda de las conformaciones preferentes en la formación del complejo ligante-receptor. Por lo tanto, se establecieron los parámetros de la zona de búsqueda, conocida como caja de búsqueda o *grid box*, para cada uno de los sitios estudiados (**tabla 2**) y para el sitio del ligante natural (LN) (**figura 3**).

Tabla 2. Parámetros de la *grid box* utilizados para cada complejo fármaco- γ secretasa.

| Área | Spacing (Å) | Coordenadas <i>grid box</i> | | | Tamaño <i>grid box</i> | | |
|------|-------------|-----------------------------|---------|---------|------------------------|----|----|
| | | X | Y | Z | X | Y | Z |
| SAP | 0,357 | 114,004 | 114,102 | 103,310 | 40 | 40 | 40 |
| P_0 | 0,614 | 127,434 | 108,814 | 106,310 | 40 | 40 | 40 |
| P_1 | 0,658 | 140,081 | 133,914 | 120,044 | 40 | 40 | 40 |
| P_2 | 0,586 | 113,671 | 109,362 | 105,148 | 40 | 40 | 40 |
| P_3 | 0,581 | 130,635 | 122,710 | 102,234 | 40 | 40 | 40 |
| P_4 | 0,597 | 111,364 | 117,118 | 136,084 | 40 | 40 | 40 |
| P_5 | 0,577 | 126,895 | 127,556 | 112,567 | 40 | 40 | 40 |
| P_6 | 0,525 | 136,596 | 125,760 | 111,741 | 40 | 40 | 40 |
| P_7 | 0,475 | 121,884 | 116,309 | 121,642 | 40 | 40 | 40 |
| LN | 0,403 | 124,328 | 119,149 | 127,598 | 31 | 60 | 42 |

SAP: sitio activo de la presenilina.
LN: sitio del ligante natural.

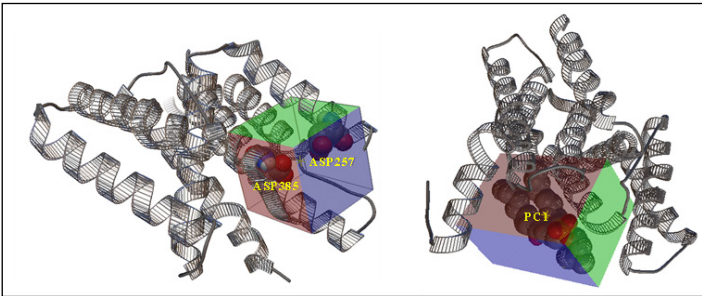


Figura 3. Subunidad presenilina 1 (PSEN-1) en formato de cinta y color gris, donde se visualizan los aminoácidos aspartato ASP 257 y ASP 385, componentes del sitio activo (izquierda), y el ligante natural PC1 en el sitio de cristalización (derecha).

Con ayuda del programa AutoDockTools [24] se delimitó el sitio activo de la subunidad PSEN-1, que se designó como SAP (sitio activo de la presenilina). Allí se encuentran dos residuos aminoácidos transmembranales conservados, aspartato ASP 257 y ASP 385, los cuales son críticos para la actividad de la γ -secretasa [22].

Asimismo, mediante la herramienta DoGSiteScorer de la plataforma Proteins Plus [31], se evaluaron los sitios de unión más favorables de la proteína y se estimó su farmacología en términos de residuos de aminoácidos. En la **tabla 3** se enlistan las áreas con mayor probabilidad de unión de ligantes y se muestran los puntajes farmacológicos (*druggability*) de cada sitio de unión, dichos valores se expresan en un intervalo de cero a uno, siendo uno el de mayor posibilidad farmacológica. Finalmente, se presenta el volumen que ocupa el sitio de unión (expresado en Å³).

Tabla 3. Sitios con mayor probabilidad de unión a un ligante obtenidas con la plataforma Proteins Plus [31].

| Nombre del sitio de unión potencial | Puntaje farmacológico | Volumen (Å ³) |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| P_0 | 0,72 | 501,89 |
| P_1 | 0,59 | 307,46 |
| P_2 | 0,55 | 225,22 |
| P_3 | 0,45 | 216,90 |
| P_4 | 0,39 | 193,15 |
| P_5 | 0,57 | 186,94 |
| P_6 | 0,33 | 143,68 |
| P_7 | 0,27 | 134,59 |

Con base en las predicciones de Proteins Plus [31] sobre las áreas con mayor probabilidad de formar interacciones con un ligante y el SAP, se ubicaron las *grid box* en las tres áreas con los más altos de puntajes farmacológicos: P_0 (0,72), P_1 (0,59) y P_5 (0,57), para finalmente realizar el acoplamiento molecular.

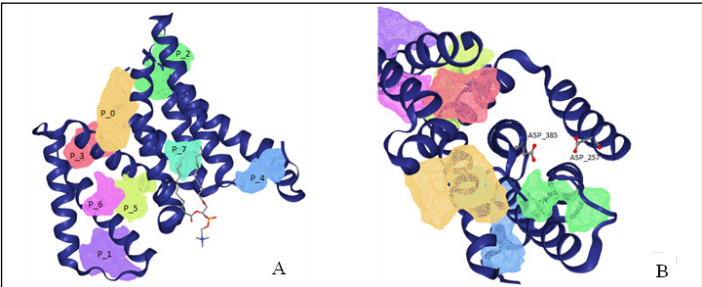


Figura 4. A: vista de las siete áreas con mayor posibilidad de unión de un ligante con la cadena B de la γ -secretasa, representada en formato de cinta de color azul. B: vista de los dos residuos aminoácidos que conforman el sitio activo de la cadena B (ASP 257 y ASP 385) con los átomos en un esquema de colores CPK.

Acoplamiento molecular

Una vez realizado el tratamiento previo a las estructuras y la delimitación de la zona de búsqueda, se llevó a cabo el acoplamiento molecular para obtener las poses preferentes en la formación del complejo ligante-receptor. Para ello, se utilizó el programa AutoDock Vina [32], que utiliza un método de optimización de gradiente y una función de puntuación simple (*score*). Además, para visualizar y analizar las interacciones existentes entre los residuos adyacentes a todos los ligantes se utilizó el paquete Discovery Studio [33]. Para validar la metodología, se realizó un *redocking* con el ligante PC1, cuyo resultado se muestra en la **figura 5**.

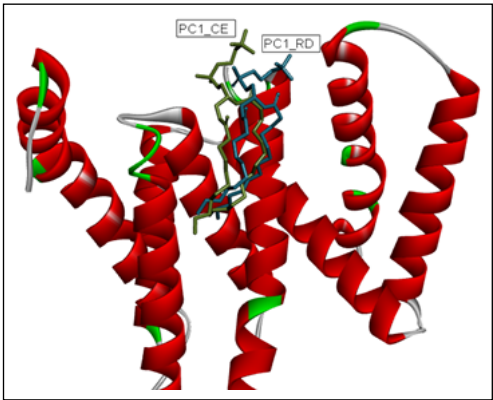


Figura 5. Visualización de las poses del ligante natural PC1 en el sitio de cristalización (PC1_CE) y en el resultado del *redocking* (PC1_RD).

Resultados y discusión

Los resultados del acoplamiento muestran nueve modos posibles de acoplamiento entre ligante y enzima. El primer modo presentó el mejor valor de energía de afinidad. En la **tabla 4** se resumen los valores obtenidos para los diferentes acoplamientos. Se observa que los valores de afinidad obtenidos con los ligantes con ENR son más negativos en comparación con los ligantes con ER.

En el caso específico de PC1, el *docking* flexible no logró reproducir adecuadamente la pose cristalográfica (Rx) debido a limitaciones en la búsqueda conformacional. Esta molécula, al igual que la trodusquemina, presenta múltiples grados de libertad rotacional derivados de cadenas alifáticas flexibles que conectan sus grupos funcionales, lo que conduce a conformaciones energéticamente estables, pero alejadas de la pose biológicamente relevante.

En cambio, al emplear una conformación rígida, se obtiene un mejor alineamiento con la estructura experimental y valores de energía de acoplamiento más consistentes con la interacción real ligante-receptor. Por lo tanto, para este tipo de compuestos, el uso del *docking* rígido no solo es justificable, sino preferible, ya que permite obtener poses más precisas y representativas desde el punto de vista bioquímico.

Cabe resaltar que, en las demás moléculas consideradas en este estudio, la tendencia de los valores de la afinidad por los sitios de unión no cambia de manera significativa (**tabla 4**); así que nos enfocamos exclusivamente en los ligantes con ENR. La mayoría de los valores de afinidad superan el valor de afinidad del ligante PC1 ($-8,1 \text{ kcal mol}^{-1}$) en su área natural, lo que sugiere que la acción de estos ligantes, además de la reportada con algún otro blanco terapéutico, podría ser mediante la interacción con la γ -secretasa.

Posteriormente, se hizo un análisis sobre las interacciones formadas entre los ligantes con ENR y los residuos aminoácidos adyacentes utilizando del visualizador Discovery Studio [33]. En la **figura 6** se muestran dos ejemplos de los diagramas 2D obtenidos: uno para el acoplamiento con el mejor valor de afinidad, correspondiente al

Tabla 4. Valores de energía de afinidad en kcal mol⁻¹ de los complejos fármaco- γ secretasa.

| Área | PC1 | JNJ-40418677 | GSM-1 | Bexaroteno | Trodoquemina |
|------------------|------|--------------|-------|------------|--------------|
| Ligantes con ER | | | | | |
| SAP | -4,8 | -7,1 | -6,3 | -7,2* | -5,3 |
| P_0 | -4,5 | -7,4* | -6,7 | -6,9 | -6,0 |
| P_1 | -5,1 | -7,2 | -7,3* | -7,3* | -6,2 |
| P_5 | -4,2 | -7,3* | -6,8 | -7,3* | -5,1 |
| LN | -4,7 | -7,5 | -6,8 | -8,2* | -5,6 |
| Ligantes con ENR | | | | | |
| SAP | -7,5 | -7,6 | -6,5 | -7,8 | -8,2* |
| P_0 | -7,8 | -9,0* | -8,2 | -8,2 | -6,7 |
| P_1 | -7,9 | -8,3* | -7,2 | -8,3* | -8,2 |
| P_5 | -7,9 | -8,6 | -7,6 | -8,3 | -8,7* |
| LN | -8,1 | -9,3** | -8,3 | -8,5 | -8,7 |

*Valores de energía de afinidad más altos en cada área con y sin enlaces rotables.

**Valor más alto de todos los acoplamientos realizados.

ER: enlaces rotables.

ENR: enlases no rotables.

SAP: sitio activo de presenilina 1 (PSEN-1).

LN: sitio del ligante natural.

ligante JNJ-40418677 en su área natural, y otro para el complejo PC1 en la misma área, que se utilizó como referencia en todos los resultados para identificar los aminoácidos conservados. En general, los enlaces observados en ambos complejos son de tipo π -alquilo y fuerzas de Van der Waals, además de interacciones tipo π - σ , carbono-hidrógeno (C-H) y puente de hidrógeno. Entre los residuos con interacciones conservadas en ambos casos se encuentran THR 407, VAL 97, TRP 404, VAL 94, VAL 393 y PHE 411.

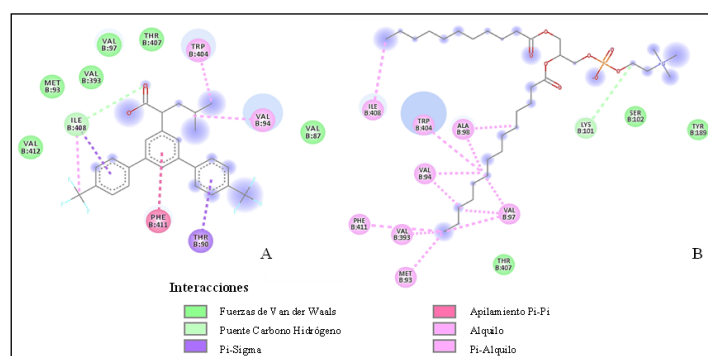


Figura 6. Diagramas 2D de las interacciones de los ligantes A: JNJ-40418677 y B: PC1 en complejo con el sitio del ligante natural (LN).

En relación con la modulación de γ -secretasa y su implicación en la EA, los resultados obtenidos a partir del acoplamiento molecular de los ligantes JNJ-40418677, trodusquemina, bexaroteno y GSM-1 muestran un panorama complejo. Por ejemplo, JNJ-40418677, uno de los fármacos más antiguos para tratar la EA [14], que es un modulador de la γ -secretasa de naturaleza ácida de segunda generación [34], presentó el mejor valor de afinidad ($-9,3 \text{ kcal mol}^{-1}$) (ver **tabla 4**); además, mostró interacciones imprescindibles para la estabilización del complejo ligante-enzima [35] en múltiples áreas de la PSEN-1. Esta información justifica que su valor de afinidad sea el mejor en tres áreas: LN, P_0 y P_1, lo que indica una fuerte interacción con diversas áreas de la PSEN-1 y, por lo tanto, una mayor implicación en las funciones de la γ -secretasa.

Algunas investigaciones han demostrado que el péptido señal peptidasa (SPP) alberga un sitio de unión para este modulador de la γ -secretasa. SPP es homóloga a PSEN-1, pero funciona como un ho-

modímero sin proteínas accesorias, en donde los sustratos de γ -secretasa y SPP no muestran ninguna superposición. Lo anterior sugiere que la γ -secretasa contiene un sitio de unión para JNJ-40418677 que se conserva en SPP y, en consecuencia, debería estar presente en PSEN-1 [36], esto sugiere una posible implicación en la regulación alostérica. Sin embargo, se ha demostrado que la interacción entre el fármaco JNJ-40418677 y la γ -secretasa podría aumentar la concentración de otros tipos de β A aun cuando el fármaco ofrece selectividad para disminuir la cantidad de β A₄₂ [37].

En este contexto, la trodusquemina, que presenta un valor de $-8,7$ kcal mol $^{-1}$ en el sitio del ligante natural (LN) y P_5, actúa de manera similar a JNJ-40418677, pero presenta interacciones que dan lugar a una unión de nube electrónica- π entre los residuos aminoácidos de la enzima y a un anillo aromático en la estructura de la trodusquemina. Gracias a la presencia de estos enlaces conjugados caracterizados por la deslocalización de los electrones en sus orbitales [38], se favorece una distribución entre varios átomos del ligante sobre esta área particular de la enzima.

La trodusquemina ha demostrado ser un inhibidor alostérico de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B, involucrada directamente en la agregación del β A y el proceso inflamatorio generalizado que caracteriza a la EA [39]. No obstante, al no estar totalmente esclarecido el papel que juega la PTP1B en la patología, la analogía del funcionamiento de esta enzima con la γ -secretasa no es tan confiable para decir que modifica la actividad enzimática con este tipo de inhibición [16]. Sin embargo, la intervención que tiene la trodusquemina con la γ -secretasa indica que podría fungir como un ligante con una cinética enzimática de inhibición competitiva [40] contra el ligante natural PC1, debido a que tiene un valor de afinidad alto en el LN, contrario a lo que sucede con la tirosina fosfatasa (ver **tabla 4**). Esto podría implicar una modificación directa en el sitio activo y, por lo tanto, de la actividad enzimática y sus implicaciones a nivel de funcionalidad biológica.

Por otro lado, el bexaroteno, con un valor de $-8,5 \text{ kcal mol}^{-1}$, se destaca por su capacidad de mantener sus efectos en la función biológica y suele ser de fácil liberación de la enzima [19]. Lo anterior no es un punto negativo si el propósito no es inhibir por completo la

actividad de la γ -secretasa, sino modularla selectivamente sin afectar otras funciones primordiales del SNC [41]. Estos resultados son consistentes con investigaciones realizadas en la enzima β -secretasa, donde la subunidad PSEN-1 ha presentado patrones de energía de unión factibles para este ligante [42], por lo que posiblemente actúe de forma similar en la γ -secretasa. Otros efectos de esta molécula para el tratamiento de la EA podrían ser la disminución del péptido β A en el cerebro, la obstaculización de su posterior agrupamiento y agregación [43], la inhibición de la escisión intramembranal de la γ -secretasa [15], el retraso de la formación de especies tóxicas en células de neuroblastoma en la nucleación primaria del β A₄₂, y la supresión completa de su deposición [41].

Por último, el GSM-1, que pertenece a una familia de moduladores de la actividad de la γ -secretasa que inhiben la producción de β A₄₂ con poco efecto sobre la generación de β A₄₀ y el procesamiento de otros sustratos importantes de la γ -secretasa [41], presenta un valor de afinidad de $-8,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ en el LN. Si se analiza detenidamente la **figura 3** se observa que el LN, que es donde se encuentra PC1, está alejado del SAP que contiene los aminoácidos que le confieren la capacidad catalítica, por lo que el resultado del valor de afinidad se apoya con la teoría de que GSM-1 disminuye la producción de β A₄₂, posiblemente mejorando su conversión a β A₃₈ mediante un mecanismo alostérico al unirse a un área específica dentro de la PSEN-1. Esto ocurre debido a que se ha localizado el sitio de unión de GSM-1 en un subdominio dentro de un dominio transmembranal de la PSEN-1, la cual sufre cambios conformacionales al interactuar con este ligante [44].

De manera general, considerar áreas aledañas al sitio activo de la enzima permitió tener una gama de posibilidades de uniones distintas que, aunque no se traduzcan propiamente en función biológica, podrían operar de otras maneras, por ejemplo, modulando la actividad de la enzima positiva o negativamente [39]. En particular, se sugiere que el diseño de fármacos se dirija al LN buscando interacciones de tipo hidrofóbicas, principalmente con residuos de valina, isoleucina y triptófano. Las probables moléculas deberán ser de naturaleza orgánica e incluir, aunque no de forma exclusiva, anillos aromáticos y cadenas alifáticas cortas; además, no deben exceder un máximo de $1201,84 \text{ \AA}^2$ de superficie y $1676,80 \text{ \AA}^3$ de volumen.

Debido al funcionamiento parcialmente óptimo de los fármacos actualmente utilizados, las actividades de la enzima γ -secretasa de las neuronas han constituido uno de los aspectos en los que mayor esfuerzo se ha invertido al momento de identificar dianas terapéuticas específicas para la EA. Estas investigaciones parten de la hipótesis de que, si se consigue evitar o regular la sobreproducción del péptido β A, se podrá evitar en ciertos casos la aparición de la enfermedad o detener su avance [45].

Cabe mencionar que, a pesar de las limitaciones propias que presenta la metodología del acoplamiento molecular, este estudio es adecuado para describir una posible diana de fármacos usados en la actualidad como parte del tratamiento de la EA, cuyo mecanismo de acción biológica permanece desconocido debido a la falta de investigación experimental. En este sentido, este trabajo computacional aporta información valiosa para futuras investigaciones relacionadas con el diseño de fármacos que tengan como blanco terapéutico a la γ -secretasa, tanto experimentalmente como de manera teórica (*in silico*). Sin duda, sería relevante complementar este estudio con pruebas experimentales que validen los resultados obtenidos.

Conclusiones

Por medio de herramientas computacionales se logró hacer un análisis enzimático de la γ -secretasa en su interacción con otras moléculas. El análisis se realizó a través de un acoplamiento molecular de la enzima con distintos fármacos utilizados para el tratamiento

de la EA. Se identificaron las diferentes interacciones moleculares ligante-receptor y los aminoácidos clave para que se lleve a cabo dicha interacción, aun si no implican de manera directa el sitio catalítico. Finalmente, se distinguió el fármaco con el valor de afinidad más alto para los acoplamientos con la cadena B de la γ -secretasa, es decir, el ligante JNJ-40418677.

Toda la información obtenida a través del análisis de las interacciones químicas para detectar las ventajas y desventajas de los acoplamientos realizados proporciona una base para futuras investigaciones en el desarrollo de nuevas moléculas que modulen la actividad de la γ -secretasa de forma más precisa. Hasta el momento, podríamos inferir que moléculas con características fisicoquímicas semejantes a las del compuesto JNJ-40418677, en conjunto con las del sitio de unión del LN en la γ -secretasa, son relevantes en el diseño de fármacos específicos en el tratamiento de la EA. Se continuará el estudio de esta enzima empleando diversas técnicas computacionales que nos permitan estudiar más a fondo su comportamiento y proponer nuevos mecanismos de acción.

Agradecimientos

A.M.C. agradece a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca de Estancia Posdoctoral (CVU: 769481). Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP-BUAP) (proyecto 100517029-VIEP2025), al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS-BUAP) por los recursos computacionales y al Cuerpo Académico BUAP-CA-263 de PRODEP (SEP, México).

Referencias

- [1] P. Scheltens et al. "Alzheimer's disease", *Lancet.*, vol. 397, pp. 1577–1590, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- [2] G. B. Frisoni et al. "The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised", *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 23, pp. 53–66, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00533-w>
- [3] X. Zhang et al. "Tau in neurodegenerative diseases: molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies", *Transl. Neurodegener.*, vol. 13, pp. 40, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00429-6>
- [4] A. D. Alonso et al. "Hyperphosphorylation of Tau Associates With Changes in Its Function Beyond Microtubule Stability", *Front. Cell. Neurosci.*, vol. 12, nro. 338. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00338>
- [5] S. Y. Hung y W. M. Fu, "Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease", *J. Biomed. Sci.*, vol. 24, nro. 47, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0355-7>
- [6] G. Plascencia-Villa y G. Perry, "Chapter 16 - Lessons from anti-amyloid- β immunotherapies in Alzheimer's disease", *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 193, pp. 267–291, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85555-6.00019-9>
- [7] H. Okazawa, "Ultra-Early Phase pathologies of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases", *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, vol. 93, nro. 6, pp. 361–377, 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.2183/pjab.93.022>
- [8] S.Y. Chen y M. Zacharias, "An internal docking site stabilizes substrate binding to γ -secretase: Analysis by molecular dynamics simulations", *Biophys. J.*, vol. 121, nro. 12, pp. 2330–2344, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2022.05.023>
- [9] P. C. Sánchez, "Regulación de la Gamma-Secretasa en la enfermedad de Alzheimer", *Cuadernos del Tomás*, nro. 9, pp. 97–105, 2017.
- [10] K. Strömberg et al. "Combining an amyloid-beta ($A\beta$) cleaving enzyme inhibitor with a γ -secretase modulator results in an additive reduction of $A\beta$ production", *FEBS J.*, vol. 282, pp. 65–73, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.13103>

- [11] P. Cruz-Vicente, L. A. Passarinha, S. Silvestre y E. Gallardo, "Recent Developments in New Therapeutic Agents against Alzheimer and Parkinson Diseases: In-Silico Approaches", *Molecules*, vol. 26, pp. 2193, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26082193>
- [12] G. F. Ramírez-Reyes, "Estrategias en el diseño de fármacos", tesis de pregrado, Universidad de la Laguna, San Cristóbal de la Laguna, España, 2019.
- [13] S. Forli et al., "Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite", *Nat. Protoc.*, vol. 11, nro. 5, pp. 905, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051>
- [14] H. J. Gijzen y M. Mercken, "γ-Secretase Modulators: Can We Combine Potency with Safety?", *Int. J. Alzheimer's Dis.*, vol. 2012, pp. 1–10, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/295207>
- [15] F. Kamp et al., "Binding of Bexarotene to the Amyloid Precursor Protein Transmembrane Domain in Liposomes Alters its α-Helical Conformation but Inhibits γ-Secretase Non-Selectively", *ACS Chem Neurosci*, vol. 9, nro. 7, pp. 1702, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00068>
- [16] K. M. Ricke et al., "Neuronal Protein Tyrosine Phosphatase 1B hastens Amyloid β-associated Alzheimer's disease in mice", *J. Neurosci.*, vol. 40, nro. 7, pp. 1581–1593, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2120-19.2019>
- [17] S. Mekala, G. Nelson y Y. M. Li, "Recent developments of small molecule γ-secretase modulators for Alzheimer's disease", *RSC Med. Chem.*, vol. 11, pp. 1003–1022, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0MD000196A>
- [18] B. Touse, "The emerging role of bexarotene in the treatment of Alzheimer's disease: current evidence", *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. 11, pp. 311–315, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S61309>
- [19] R. Limbicker et al., "Trodoquinone enhances Aβ42 aggregation but suppresses its toxicity by displacing oligomers from cell membranes", *Nat. Commun.*, vol. 10, nro. 1, pp. 225, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07699-5>
- [20] J.Y. Hur, "γ-Secretase in Alzheimer's disease", *Exp. Mol. Med.*, vol. 54, nro. 4, pp. 433–446, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00754-8>
- [21] H. M., Berman et al., "The protein data bank", *Nucleic Acids Res.*, vol. 28, nro. 1, pp. 235–242, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- [22] X. C. Bai et al., "An atomic structure of human γ-secretase", *Nature*, vol. 525, nro. 7568, pp. 212–217, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14892>
- [23] E. F. Pettersen et al., "UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis", *J. Comput. Chem.*, vol. 25, nro. 13, pp. 1605–12, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- [24] G. M. Morris et al., "AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility", *J. Comput. Chem.*, vol. 30, nro. 16, pp. 2785–2791, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- [25] A. Hall y T. R. Patel, "γ-Secretase modulators: current status and future directions", *Progress in medicinal chemistry*, vol. 53, nro. 1, pp. 101–145, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63380-4.00003-2>
- [26] J. O. Daiss et al., "Crystal Structure Analysis, and Pharmacological Characterization of Disila-bexarotene, a Disila-Analogue of the RXR-Selective Retinoid Agonist Bexarotene", *Organometallics*, vol. 24, nro. 13, pp. 3192, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1021/om040143k>
- [27] ACD/ChemSketch, version 2020.1.2, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, 2021.
- [28] Gaussian 09, Revision A.02. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [29] R. M. Page et al., "β-Amyloid precursor protein mutants respond to γ-secretase modulators", *J. Biol. Chem.*, vol. 285, nro. 23, pp. 17798–17810, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.103283>
- [30] W. R. Zhuang et al., "Applications of π-π stacking interactions in the design of drug-delivery systems", *J. Controlled Release*, vol. 294, nro. 28, pp. 311–326, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.014>
- [31] R. Fährrolfes et al., "Proteins Plus: a web portal for structure analysis of macromolecules", *Nucleic Acids Res.*, vol. 45, nro. 1, pp. 337–343, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx333>
- [32] O. Trott y A. J. Olson, "AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading", *J. Comput. Chem.*, vol. 31, nro. 2, pp. 455–461, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [33] Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment, (Versión 20.1.0.19295), Windows, San Diego: Dassault Systèmes, 2016. Disponible en <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/>
- [34] T. Jumpertz et al., "Presenilin is the molecular target of acidic γ-secretase modulators in living cells", *PLoS One*, vol. 7, nro. 1, pp. e30484, 2012.
- [35] S. Jr. Bailey y C. A. Bailey, *Química Orgánica: Conceptos y Aplicaciones*, Ciudad de México, México, Pearson Educación, 2001.
- [36] T. E. Golde, E. H. Koo, K. M. Felsenstein, B. A. Osborne y L. Miele, "γ-Secretase inhibitors and modulators", *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.*, vol. 1828, nro. 12, pp. 2898–2907, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2013.06.005>
- [37] B. Van Broeck et al., "Chronic treatment with a novel γ-secretase modulator, JNJ-40418677, inhibits amyloid plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease", *Br. J. Pharmacol.*, vol. 163, nro. 2, pp. 375–389, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01207.x>
- [38] J. Karty, *Organic Chemistry: Principles and Mechanisms*, Nueva York, EUA, WW Norton Company, 2018.
- [39] J. M. Berg et al., *Biochemistry: student companion*, Nueva York, Macmillan, 2011.
- [40] H. Bisswanger, *Enzyme kinetics: principles and methods*, Weinheim, Alemania, John Wiley & Sons, 2017.
- [41] J. Habchi et al., "Systematic development of small molecules to inhibit specific microscopic steps of Aβ42 aggregation in Alzheimer's disease", *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 114, nro. 23, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1615613114>
- [42] S. Wajid, S. Khawal y S. Chandra, "In-silico scrutiny and molecular docking analysis for beta secretase-1 and presenilin-1", *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, vol. 5, nro. 4, pp. 274–292, 2014.
- [43] Z. Mirza y M. Amin Beg, "Possible molecular interactions of bexarotene-a retinoid drug and Alzheimer's Aβ peptide: A docking study", *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 14, nro. 43, pp. 327–334, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2174/1567205013666161114115344>
- [44] Y. Ohki et al., "Phenylpiperidine-type γ-secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1", *EMBO J.*, vol. 30, nro. 23, pp. 4815–4824, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.372>
- [45] J. Pérez-Tur, "Presenilinas en la génesis de la enfermedad de Alzheimer", *Rev. Neurol.*, vol. 33, pp. 967–72, 2001. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3310.2001397>

Citación del artículo:

A. P. Jara y Rivera, A. Moreno Ceballos, M. E. Castro, F. J. Melendez y N. A. Caballero, "Acoplamiento molecular entre fármacos para Alzheimer y la enzima γ -secretasa", *Rev. Colomb. Quim.*, vol. 53, nro. 2, pp. 39–46, 2025. DOI: <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v53n2.117655>