
**BÚSQUEDA DE SITIOS DE UNIÓN A LIGANDOS EN RECEPTORES
NICOTÍNICOS DE ACETILCOLINA HUMANO DE TIPO $\alpha 7$ y $\alpha 4(2)\beta 2(3)$** **JUAN SEBASTIÁN IGNACIO CONTRERAS RIQUELME
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA****RESUMEN**

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs – Nicotinic Acetylcholine Receptors) son canales iónicos activados por ligando (LGIC - Ligand-Gated Ion Channels), que se encuentran presentes en la unión neuromuscular y en neuronas ubicadas en el sistema nervioso central y periférico, donde median la transmisión sináptica.

En las últimas décadas, los nAChRs presentes en células neuronales se han convertido en blanco de múltiples investigaciones debido a que se ha reportado que un funcionamiento anormal de estos receptores está asociado a diversas patologías psiquiátricas y neurológicas (enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, etc.)

Numerosos intentos han sido realizados para aliviar estas enfermedades, tratando de aprovechar la unión de diversas moléculas para activar, bloquear y/o modular la funcionalidad de los distintos tipos de nAChRs. Varias de estas moléculas se unen al sitio de unión ortostérico, mientras que otros compuestos se unen a los denominados sitios alostéricos, modulando de forma positiva o negativa la acción de estos receptores.

En el presente trabajo se realizó la búsqueda de sitios putativos de unión a ligando en diferentes modelos computacionales de nAChRs humanos, teniendo en cuenta la dinámica de las estructuras. Se encontraron un total de 4 sitios consensos de unión a ligando (no repetidos) para el nAChR $\alpha 4\beta 2$ en estado abierto (conformación agonista), 3 sitios putativos no repetidos para el nAChR $\alpha 4\beta 2$ en estado cerrado (conformación antagonista) y 5 sitios putativos de unión a ligando no repetidos para el nAChR $\alpha 7$ en estado abierto (conformación agonista). Posteriormente, a través de simulaciones de acoplamiento molecular proteína-ligando, se comprobó la capacidad de estos sitios para generar interacciones favorables con distintos compuestos.

Palabras claves: Receptor nicotínico de acetilcolina, nAChR, Sitios de unión a ligandos

ABSTRACT.

Nicotinic Acetylcholine Receptors (nAChRs) are ligand gated ionic channels (LGIC) functionally expressed in the neuromuscular junction and in neurons located in the central and peripheral nervous systems.

In the last decades, neuronal nAChRs have become the focus of multiple investigations because it has been reported that their abnormal function is associated with diverse psychiatric disorders and neurological diseases (e.g. Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases).

Numerous attempts have been made to treat these conditions, trying to exploit the binding of several molecules that activate, block and/or modulate the function of the different types of nAChRs. Some of these drugs bind to the orthosteric binding site, while other compounds bind to the so called allosteric sites, modulating positively or negatively the actions of these receptors.

In this work we searched for putative ligand binding sites in different computational models of human nAChRs, taking into account the dynamical behavior of structures. Four (not repeated) putative binding sites were found in $\alpha 4\beta 2$ nAChR in the open state. Likewise, three (not repeated) binding sites for $\alpha 4\beta 2$ nAChR in the closed state and three (not repeated) putative binding sites for $\alpha 7$ nAChR in the open state, were found. Then, through molecular docking simulations, we tested the ability of these sites to generate favorable interactions with a series of compounds over different consensus protein structures of nAChR.

Key words: Nicotinic acetylcholine receptors, nAChR, Ligand Binding Site