

## Efecto del disolvente en la conformación estructural de la glibenclamida

Mara-Ibeth Campos Almazán<sup>\*a</sup>, Raúl Rodolfo Flores Mena<sup>a</sup>, Lina Lucila Landeros-Martínez<sup>a</sup>, Nora Aydeé Sánchez Bojorge<sup>a</sup> y Luz María Rodríguez Valdez<sup>z</sup>

<sup>a</sup>Química Computacional, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario S/N, Campus UACH II, Chihuahua, Chihuahua, C.P. 31125, México.

\*E-mail de autor responsable: [ialmazan@uach.mx](mailto:ialmazan@uach.mx)

Recibido 15 septiembre 2023, Aceptado 30 septiembre 2023

### Resumen

Los fármacos empleados para tratar la diabetes tipo 2 presentan limitaciones y efectos adversos. Esto conlleva a la necesidad de continuar con la búsqueda de nuevas moléculas para diseñar alternativas terapéuticas para esta enfermedad. El desarrollo de un nuevo fármaco es un proceso costoso y largo, del cual sólo una molécula de miles tiende a ser aprobada para su comercialización. Una estrategia que permite reducir los costos y tiempo es el diseño de fármacos asistido por computadora. Una herramienta computacional que considera el dinamismo de las enzimas, así como su interacción con otras moléculas en disolvente acuoso, es la dinámica molecular. Es importante la preparación previa de los ligandos a simular por esta técnica para realizar cálculos más precisos, un paso para preparar los ligandos es la optimización de su estructura y considerar el efecto del solvente sobre estos. Por esta razón, en el presente trabajo se ha planteado analizar *in silico* el comportamiento e interacciones intramoleculares de la glibenclamida en disolvente acuoso. Para ello, se realizó un análisis conformacional teórico empleando las herramientas xtb y CREST para muestrear las diferentes conformaciones que se pueden generar en disolvente acuoso y fase gas para la glibenclamida. Los datos obtenidos sugieren que este fármaco podría presentar dos potenciales conformaciones, en forma de S y U, cuando se encuentra en disolvente acuoso, mientras que en fase gas solo la conformación en forma de U prevalece. Estas predicciones sugieren que es importante considerar una previa optimización estructural antes de generar la parametrización del ligando y en el caso particular de la glibenclamida es importante considerar ambas conformaciones con el fin de mejorar la parametrización del ligando antes de ser sometido a dinámica molecular.

**Palabras clave:** Glibenclamida, Diabetes tipo 2, optimización estructural

### 1. Introducción

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia debido al deterioro en la secreción de insulina [1], en la acción de esta hormona o ambas [2]. La diabetes tipo 2 es la de mayor prevalencia comparada con los otros tipos y se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina provocada por la disfunción de las células  $\beta$  y la resistencia a esta hormona [3]. A medida que esta patología progresa, aumenta el daño y altera el metabolismo de las células, lo cual resulta en diversas complicaciones diabéticas tales como retinopatía, enfermedades cardiovasculares, nefropatía, neuropatía, etc. [4]. Uno de los mecanismos que presentan los tratamientos para reducir la hiperglucemia postprandial en esta enfermedad es estimular la secreción de insulina. Un fármaco que tiene este mecanismo de acción a través de unirse al receptor de sulfonilureas es la glibenclamida. No obstante, la glibenclamida presenta efectos adversos como hipoglucemia, ganancia de peso, riesgo a desarrollar isquemia miocárdica entre otros [5,6]. Por ello es importante continuar con la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para la diabetes tipo 2.

El desarrollo de fármacos es un proceso costoso y largo, del cual sólo una molécula de miles tiende a ser aprobada para su comercialización. Una estrategia que permite la reducción de costos y tiempo es el diseño de fármacos asistido por computadora [7]. Dentro de esta estrategia existen diversas herramientas computacionales que pueden ser empleadas, como simulaciones de dinámica molecular (DM). Esta técnica toma en cuenta que los átomos de las biomoléculas se encuentran en constante movimiento y este dinamismo juega un papel crucial en las interacciones intermoleculares [8].

En este estudio se propone un análisis *in silico* del comportamiento e interacciones intramoleculares de la glibenclamida en disolvente acuoso y fase gas con el fin de conocer sobre el comportamiento de la estructura de este fármaco en disolvente acuoso y ser considerado en posteriores estudios de DM.

### 2. Metodología

#### Optimización estructural

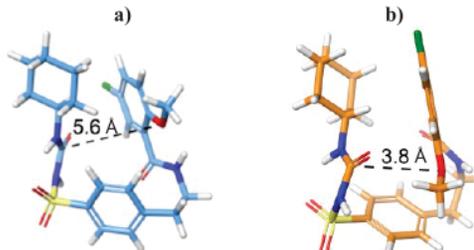
Se realizó una búsqueda del mínimo global utilizando un enfoque de procedimiento compuesto iterativo, que



incluyó muestreo metadínámico, muestreo de dinámica molecular regular y un algoritmo de cruce de estructuras genéticas. Este procedimiento se basó en la aproximación extendida de enlace fuerte GFN2-xTB [9–11]. Esta metodología está implementada en la herramienta computacional de muestreo de conjuntos de conformeros y rotámeros CREST (por sus siglas en inglés: Conformer Rotamer Ensemble Sampling Tool) [12]. En un primer paso, se optimizó una única geometría para la glibenclamida (estructura obtenida de la base de datos PubChem con ID: 3488) en disolvente acuoso y fase gas utilizando el método GFN2xTB con el modelo analítico de colocalización de Poirson-Boltzmann (ALPB) implementado en xtb. A continuación, las geometrías optimizadas del fármaco se utilizaron como datos de entrada de CREST para explorar el espacio conformacional también en ambas fases, acuosa y gas.

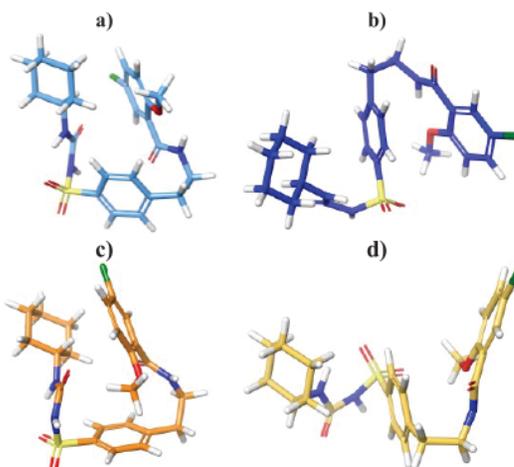
### 3. Resultados y discusión

Los últimos años ha incrementado el uso de herramientas computacionales para el diseño de fármacos [7], como las simulaciones de DM. Como se mencionaba anteriormente llevar a cabo simulaciones de DM fiables, requiere de una adecuada parametrización de la proteína y del ligando [8]. Los ligandos flexibles suelen tener múltiples modos de unión o conformaciones de unión que difieren por la rotación de una parte de la molécula alrededor de enlaces rotacionales internos. El conocimiento de estos modos de unión es importante para comprender las interacciones que estabilizan el ligando en la cavidad de unión de una proteína, y también es relevante para calcular energías libres de unión proteína:ligando precisas [8]. Para ello es relevante considerar el efecto del solvente sobre la conformación estructural del ligando para su adecuada parametrización antes de ser sometido a simulaciones de DM. Por consiguiente, en el presente trabajo se estudió el efecto del disolvente acuoso sobre la glibenclamida. Los grados de libertad rotacional de la glibenclamida dan lugar a un gran número de mínimos locales. La búsqueda del mínimo global mediante la herramienta CREST localizó 696 y 152 conformaciones en disolvente acuoso y fase gas, respectivamente. La conformación mínima global de glibenclamida difiere significativamente entre la solución acuosa y fase gaseosa, como se muestra en la Figura 1a y b, respectivamente. Esto puede observarse principalmente en la diferencia entre la distancia (1.8 Å) de los grupos funcionales diamida y metoximetil de la estructura del fármaco, lo que pone de manifiesto el efecto del disolvente sobre la estructura de la glibenclamida. Durante esta optimización, se observó que estos grupos, diamida y metoximetil presentan diferente orientación en fase gaseosa (Figura 2b) y acuosa (Figura 2a). Esto podría atribuirse a la competencia entre los enlaces intramoleculares de los grupos diamida y metoximetil de la glibenclamida y los puentes de hidrógeno formados entre estos grupos y las moléculas de agua del disolvente, lo que dio lugar a una orientación distinta en la fase acuosa.



**Figura 1.** Estructuras mínimas globales de la glibenclamida en (a) disolución acuosa y (b) fase gaseosa. La línea de puntos es la medida entre los grupos funcionales diamida y metoximetil.

Otro fenómeno interesante para discutir fue que la barrera energética para presentarse una conformación abierta en forma de S en fase acuosa (Figura 2b) fue menor (2.5 kcal), mientras que para la fase gas (Figura 2d) resultó mayor, de 5.8 kcal. Esto sugiere que el conformero que prevalece cuando la glibenclamida se encuentra aislada es en forma de U (Figura 2a). Por otro lado, en disolvente acuoso podrían estar presentes ambos conformeros (en forma de S y U) cuando el fármaco se encuentra en disolvente acuoso (Figura 2a y b). Esto nos indica que, para la parametrización del ligando es importante considerar ambas conformaciones para parametrizar el ligando antes de ser sometido a simulaciones de DM.



**Figura 2.** Estructuras mínimas globales de la glibenclamida en (a) disolución acuosa y (c) fase gaseosa. Conformeros en fase (b) acuosa y (d) gas.

### 4. Conclusiones

En este trabajo, se llevó a cabo un análisis conformacional teórico empleando el método extendido GFN2-xTB y la herramienta CREST para muestrear las diferentes conformaciones que se pueden generar en disolvente acuoso y fase gas para la glibenclamida. Este análisis permitió demostrar la importancia de optimizar la estructura del compuesto antes de ser sometido a simulaciones de dinámica molecular para determinar las conformaciones más probables de presentarse en disolvente acuoso para posteriormente tomarlas en cuenta en la parametrización del ligando.

Los resultados obtenidos sugieren que los grados de libertad rotacional de la glibenclamida dan lugar a más de 500 conformeros en fase acuosa comparado con los obtenidos en fase gas. Además, el mínimo global de glibenclamida resultó diferente entre ambas fases dando lugar a una diferente orientación de los grupos funcionales de amida y metoximetilo que resalta el efecto del disolvente sobre la estructura de la glibenclamida. Asimismo, se observó que la barrera energética entre la conformación abierta en forma de S y la conformación U en disolvente acuoso se reduce en 3.3 kcal/mol comparado a la fase gaseosa. Esto sugiere que el conformero que prevalece cuando la glibenclamida se encuentra aislada es en forma de U, mientras que cuando el fármaco se encuentra en disolvente acuoso podría presentar ambas conformaciones (S y U).

En conclusión, estas predicciones también pueden ayudar a seleccionar la conformación o conformaciones estructurales más probables de presentarse en disolvente acuoso para la generación de hipótesis y el diseño computacional con el fin de mejorar la parametrización del ligando antes de ser sometido a dinámica molecular.

## 5. Agradecimientos

Raúl Rodolfo Flores Mena y Mara-Ibeth Campos Almazán agradecen a CONAHCYT por las becas posdoctorales otorgadas del programa de Estancias Posdoctorales por México 2022. Los autores agradecen a LANCAD y CONAHCYT por el tiempo de cómputo otorgado en la supercomputadora Miztli en DGTIGUNAM.

## 6. Referencias

- Rother, K. I. N. *Engl. J. Med.* 2007, 356, 1499. <https://doi.org/10.1056/NEJMp078030>
- Cipriani-Thorne, E., Quintanilla, A. *Rev. Medica Hered.* 2010, 21, 160–171.
- Chatterjee, S., Khunti, K., Davies, M. J. *The Lancet* 2017, 389, 2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
- Nishikawa, T., Edelstein, D., Brownlee, M. *Kidney Int.* 2000, 58, S26–S30. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07705.x>
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G. *Diabetes Care* 2022, 45, 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Valerón, P. F., de Pablos-Velasco, P. L. *Med. Clínica* 2013, 141, 20–25. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(13\)70059-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(13)70059-9)
- Sabe, V. T., Ntombela, T., Jhamba, L. A., Maguire, G. E., Govender, T., Naicker, T., Kruger, H. G. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 224, 113705. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113705>
- Hollingsworth, S. A., Dror, R. O. *Neuron* 2018, 99, 1129–1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>
- Bannwarth, C., Ehlert, S., Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* 2019, 15, 1652–1671. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>
- Grimme, S., Bannwarth, C., Shushkov, P. *J. Chem. Theory Comput.* 2017, 13, 1989–2009. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00118>
- Bannwarth, C., Caldeweyher, E., Ehlert, S., Hansen, A., Pracht, P., Seibert, J., Spicher, S., Grimme, S. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 2021, 11, e1493. <https://doi.org/10.1002/wcms.1493>
- Pracht, P., Bohle, F., Grimme, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2020, 22, 7169–7192. <https://doi.org/10.1039/C9CP06869D>