

Tamizaje *in silico* de anestésicos locales frente a canal de sodio nav1.7 mediante acoplamiento y dinámica molecular

Isabella Manzur-Villalobos¹, Neyder Contreras-Puentes^{1,2}, Rafael Pineda-Alemán¹, Antonio Díaz-Caballero³, Marlene Durán-Lengua⁴, Antistio Alvíz-Amador¹

¹Grupo de Investigación de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Cartagena, Cartagena D.T. y C.

²GINUMED, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena D.T. y C.

³Grupo de Investigación GiTOUC, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Cartagena D.T. y C.

⁴Grupo de Investigación FARMABAC, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena D.T. y C.

Los anestésicos locales son empleados para generar una inhibición en las vías del dolor en procedimientos dentales a través de su interacción con los canales Nav. De esta manera los canales de sodio Nav 1.7, intervienen en la transmisión del dolor en la pulpa dental inflamada. No obstante, se presentan escasos estudios computacionales que muestren la interacción anestésicos locales con Nav 1.7. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar a nivel *in silico* las interacciones de analogos de anestésicos locales con canales Nav 1.7. Metodológicamente, se seleccionaron 3265 ligandos y la estructura cristalizada Nav 1.7, los cuales fueron minimizados y preparados, previamente. Los acoplamientos moleculares fueron desarrollados mediante Autodock-Vina y se clasificaron mediante energía de afinidad. Posteriormente, se llevó a cabo el análisis de los complejos ligando-proteína mediante dinámica molecular empleando el software AMBER. Finalmente, se realizó la predicción de propiedades ADMET por medio del sondeo de los servidores SwissADME, ADMETSAR y GUSAR. Los resultados de los estudios de acoplamiento molecular evidenciaron que los análogos 22578003 y 92367865 presentaron los registros de mayor afinidad con valores de -6.4 Kcal/mol, con presencia de interacciones hidrofóbicas en común con los aminoácidos Met185 (A), Leu187 (A), Leu432 (B) y una única interacción tipo puente de hidrógeno con Thr462 (B). Por otro lado, en los estudios de dinámica molecular, las moléculas como 22578003, 92367865, Flecainida, lidocaína y dibucaína, mostraron diferencias en los comportamientos de RMSD, RMSF y energía libre mediante análisis MM/PBSA. Finalmente, la predicción de propiedades ADME y de toxicidad de los análogos de mayor afinidad establecieron la presencia de permeabilidad a la barrera hematoencefálica, variable absorción gastrointestinal; además, no presentan violaciones a las reglas de Lipinski y toxicidad clasificada tipo II y III.