

# Diseño *in silico* de inhibidores selectivos de la GSK-3 $\beta$ con actividad quelante para el tratamiento de la enfermedad Alzheimer

MANCILLA DÍAZ HÉCTOR, GUZMÁN DE LOS RIOS JOSÉ

**Resumen**— El Alzheimer es una enfermedad cerebral que ocasiona problemas relacionados con la memoria, el pensamiento y el comportamiento. Las investigaciones suelen asociar la enfermedad con la aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares. La GSK-3 es una serina/treonina cinasa que interviene en muchos procesos fisiológicos, el cofactor más importante de esta cinasa es el Mg<sup>2+</sup>. Los principales sustratos que relacionan esta cinasa con el Alzheimer son la proteína Tau y la proteína amiloide. Se ha demostrado presencia de GSK3 activa en neuronas con cambios pre-entrelazados y hay un incremento en la actividad de la GSK3 en la corteza frontal. Estas observaciones han llevado a la teoría de que la GSK-3 tiene un papel muy importante en el desarrollo del Alzheimer. Las cinasas tienen un sitio de fosforilación similar, pero las pequeñas diferencias que tienen nos permiten diseñar moléculas selectivas. Con esta evidencia decidimos proponer una serie de moléculas selectivas hacia la GSK-3 y con potencial quelante para el Mg<sup>2+</sup>. En este trabajo se propone una serie de moléculas con diseño de novo basado en estructuras privilegiadas que fueron evaluadas *in silico* con el programa Molegro Virtual Docker y diferentes filtros quimioinformáticos. Se obtuvieron moléculas selectivas para cinasas que son blancos farmacológicos y una molécula selectiva para la GSK-3.

## I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (AD), es la enfermedad más común de las demencias, dando un 60 a 80% de los casos [1,2]. Los síntomas de esta enfermedad pueden variar extensamente, el primer problema que la gente con esta enfermedad nota es la pérdida de memoria, afectando a su trabajo, vida social o hobbies. Algunos otros síntomas incluyen la confusión, organizar y expresar sus ideas presentan un problema, ponen cosas en lugares equivocados, se pierden en lugares familiares y presentan cambios de personalidad y comportamiento [2].

Los signos neuropatológicos clásicos del AD son las placasamiloides y los entrelazamientos neurofibrilares [3]. Las placas amiloides son depósitos de un fragmento de proteína llamado beta amiloide que se empieza a formar en espacios entre las neuronas [4]. Estas placas están formadas por el corte de las prenilinas PSEN a la proteína amiloide (APP), y el

complejo  $\gamma$ -secretasa determina la forma de la placa que se genera, por lo tanto es muy probable que indique su acumulación en el tejido cerebral [5], es por esto que recientemente se han buscado inhibidores de estas enzimas, así como fármacos que prevengan la agregación de estas placas. Existe una hipótesis que habla que la acumulación de las placas amiloides en el cerebro y con el paso de los años desata el declive cognitivo, neurodegeneración así como la agregación de placas seniles asociadas con el AD [4].

La GSK-3 es una serina/treonina quinasa que interviene en muchos procesos fisiológicos, desde el metabolismo del glucógeno hasta la transcripción de genes [7]. La GSK-3 está muy conservada en el reino animal. En los mamíferos, la GSK-3 se encuentra en dos isoformas: GSK-3 $\alpha$  (483 aa) y la GSK-3 $\beta$  (433 aa), están localizados en el cromosoma 19 y 3 respectivamente. Existe una variante alternativa de la GSK-3 $\beta$ , la GSK-3 $\beta$ 2 [6-8]

La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3) está catalogada en un grupo de cinasas llamado CMGC, este grupo incluye a las cinasas dependientes de ciclina (CDKs), las protein cinasas mitógeno activada (MAP kinases), glucógeno sintasa cinasa (GSK) y las CDKs parecidas. Todas estas cinasas son esenciales y se pueden encontrar en todos los eucariontes [9].

La GSK-3 $\beta$  es un regulador crucial en muchos factores de transcripción que pueden repercutir en el control de la expresión de muchos genes. Se ha implicado a la actividad desregulada de la GSK-3 $\beta$  en enfermedades psiquiátricas como el trastorno bipolar y enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad del Alzheimer. [10]

Las isoformas de la GSK-3 son prácticamente idénticas (98%) en el bolsillo de unión a ATP pero difieren en sus dominios N- y C- terminal. La GSK-3 $\beta$ 2 es una isoforma específica para las neuronas que tiene una inserción de 13 aa en el dominio de unión de sustrato. El bolsillo de unión a ATP está localizado entre los dos lóbulos y a pesar de que tiene una gran similitud con otras cinasas, es posible obtener inhibidores selectivos tomando ventaja de las pequeñas diferencias que existen entre las diferentes cinasas. [8, 11]

MANCILLA DÍAZ HÉCTOR, GUZMÁN DE LOS RIOS JOSÉ, ORENDAIN CEJA ÁNGEL, ROSALES BUTRÓN RODRIGO, GARCÍA ESLAVA CARLOS, VILLALOBOS CABRERA JULIO pertenecen a la carrera QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO de la Facultad de Ciencias Químicas y realizaron el proyecto dentro del curso FARMACOLOGÍA MOLECULAR (Email: hector\_ulises\_mancilla@hotmail.com).

El proyecto fue asesorado por Dr. MARCO ANTONIO LOZA MEJÍA.

La figura 1 muestra como la GSK-3 $\beta$  se asocia con los signos neuropatológicos encontrados en la AD. Por ejemplo, cuando la GSK-3 $\beta$  es activada por el péptido  $\beta$  amiloide, fosforila la APP. Otros estudios han demostrado que la GSK-3 $\beta$  fosforila tau, lo que contribuye a la formación de entrelazamientos neurofibrilares. También esta cinasa fosforila la piruvato deshidrogenasa, esto se traduce en el decremento de la síntesis de acetilcolina. Por último, se observó que la GSK-3 $\beta$  inhibe muchos factores de transcripción de supervivencia, que generan estrés celular facilitando la muerte de las neuronas. Todo junto, sugiere que la GSK-3 $\beta$  contribuye a algunas características neuropatológicas de la AD. [10]

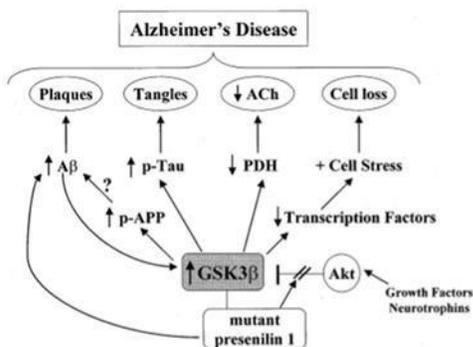


Figura 1: Relación entre la GSK-3 $\beta$  y signos neuropatológicos del Alzheimer [10]

La GSK3 se ha considerado como diana terapéutica desde que se descubrió que actuaba fosforilando la glucógeno sintasa, por esto, al principio, su inhibición se dirigió como tratamiento contra la diabetes mellitus, pero cuando se descubrió la asociación que tenía con el Alzheimer, los esfuerzos se centraron en esta enfermedad. Y la cristalización de la estructura favoreció su conocimiento, haciendo viable el diseño de diferentes moléculas para su inhibición [8].

Los inhibidores de la GSK-3 son de diversos tipos y tienen diferentes mecanismos de acción. Entre los inhibidores de la GSK-3, se encuentran productos aislados de recursos naturales, cationes y pequeñas moléculas sintéticas. Podemos encontrar inhibidores ATP-competitivos, ATP-no competitivos y sustrato-competitivos. El mayor reto de estos inhibidores es alcanzar la especificidad, para esto se ocupan programas computacionales para mejorar la especificidad de los inhibidores de la GSK-3 [6].

Además de la GSK-3 se eligieron otras cinasas en donde se estudiará el comportamiento de las moléculas con el fin de observar si presentan selectividad sobre la GSK-3. Las cinasas se escogieron debido a la cercanía que tenían a la GSK-3 en la familia de las CMGCs, a continuación se mencionarán las funciones de cada cinasa en el cuerpo.

CDKL3: Ausente en pacientes leucémicos con delección del cromosoma 5q. Esta pérdida puede ser un determinante importante de la dismielopoyesis. La inactivación de esta enzima contribuye al retraso mental [12].

CDKL5: Es esencial para el desarrollo normal del cerebro. Puede jugar un papel en la regulación de la actividad de otros genes [13].

CDKL1: Miembro de los controles de división celular. Está sobreexpresada en el cáncer de mama. La pérdida de función de esta enzima decreta la proliferación celular e incrementa la apoptosis [14].

CDKL2: Se acumula principalmente en el citoplasma, con niveles más bajos en el núcleo. Involucrado en la función cognitiva. Tiene relación con el cáncer de mama [15].

CLK1: Fosforila la serina y arginina del complejo spliceosomal (SR) y puede ser un componente de una red de mecanismos de regulación que permiten a las proteínas SR para controlar el empalme de ARN. Regula el corte y empalme alternativo del factor tisular (F3) pre-mRNA en las células endoteliales y adenovirus E1A pre-mRNA. Involucrada en la fisiopatología del Alzheimer [16].

CLK2: Puede ser un componente de una red de mecanismos de regulación que permiten a las proteínas SR controlar el empalme de ARN. Actúa como un supresor de la gluconeogénesis hepática y la producción de glucosa por la represión de la actividad transcripcional de los genes PPARGC1A gluconeogénicos a través de su fosforilación [17].

CLK3: Tiene efecto en la regulación de RNA splicing. Se puede producir en niveles muy bajos debido a un codón prematuro en el ARNm, lo que lleva a la descomposición de ARNm [18].

## II. OBJETIVO

Diseñar y evaluar in silico inhibidores selectivos de la GSK-3 $\beta$  con actividad quelante para el tratamiento de la enfermedad Alzheimer.

## III. METODOLOGÍA

### 1. Diseño de las moléculas

El diseño de las moléculas propuestas fue de tipo novo, tomando como base estructuras privilegiadas de moléculas existentes capaces de inhibir selectivamente la GSK-3. Para ello se analizaron las cavidades de los diferentes sitios activos de las cinasas y se añadieron distintos grupos funcionales que pudiesen presentar interacciones con los aminoácidos que conforman la cavidad; entre las distintas modificaciones, se encontraban grupos voluminosos con potencial quelante.

### 2. Estudio de docking

Proteína. Las estructuras cristalográficas de GSK-3 $\beta$ , CDKL3, CDKL5, CDKL1, CDKL2, CLK1, CLK2 y CLK3 fueron descargadas del banco de datos de proteínas (PDB), códigos 4ACD, 3ZDU, 4BGQ, 4AGU, 4AAA, 2VAG, 3NR9

y 2WU6, respectivamente). Las moléculas cristalográficas de agua fueron removidas manualmente, las cargas se asignaron de forma automática por el software. Se realizó la búsqueda automática de cavidades, seleccionando aquella conteniendo el ligando co-cristalizado como la zona de búsqueda.

**Ligandos.** Se propusieron 270 moléculas diferentes con un rango de LogP entre 2 y 4, calculado en Molinspiration y OSIRIS. Los compuestos fueron dibujados en formato 2D y optimizados a 3D en el programa ChemSketch y se exportaron al programa Molegro Virtual Docker 6.0.2 en formato .mol Docking. Los cálculos de docking se llevaron a cabo usando el programa Molegro Virtual Docker 6.0.2. Se usó un grid spacing de 0.30 Å y el algoritmo MolDock Optimizer.

**Selectividad.** Para obtener la selectividad de las moléculas propuestas, se realizó un porcentaje de diferencia entre la cinasa que resultó con un mejor valor en el Rerank y los resultados de las otras. La fórmula utilizada fue la siguiente:

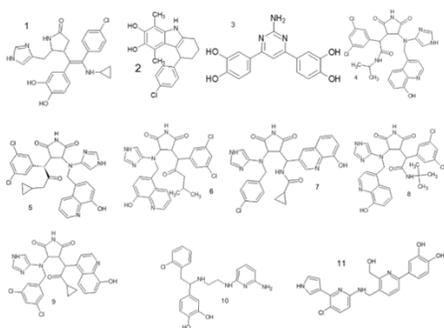
$$\text{Selectividad} = \frac{\text{Rerank a comparar} - \text{mejor Rerank}}{\text{mejor Rerank}} \times 100$$

### 3. Estudio de las moléculas con los programas de filtros quimioinformáticos.

Las moléculas que mostraron selectividad frente a las otras cinasas probadas, se estudiaron en los filtros quimioinformáticos OSIRIS, PASS, Molinspiration y AdmetSAR.

## IV. RESULTADOS

### 1. Moléculas más prometedoras



### 2. Estudio de docking

CUADRO I

RERANKS OBTENIDOS POR EL PROGRAMA MOLEGR0 VIRTUAL DOCKER DE LAS MOLÉCULAS MÁS PROMETEDORAS

	GSK3	CLK1	CDKL3	CDKL5	CDKL1	CDKL2	CLK3	CLK2
1	-93.87	-124.50	-106.80	-106.69	-95.85	-90.16	-96.29	-101.31
2	-76.20	-81.11	-76.45	-78.58	-76.45	-98.48	-80.24	-82.91
3	-84.40	-115.76	-100.51	-86.52	-93.04	-90.21	-105.05	-105.05
4	-96.82	-66.26	-111.80	-117.51	-138.61	-93.62	-110.29	-99.03
5	-115.30	-94.78	-95.54	-96.85	-96.57	-113.07	-110.88	-93.25
6	-97.59	-133.09	-107.18	-65.83	-92.59	-111.58	-100.04	-100.04
7	-102.08	-87.02	-88.74	-110.08	-121.36	-149.40	-120.11	-100.64
8	-91.20	-74.76	-61.06	-98.21	-100.45	-120.41	-94.90	-83.51
9	-96.45	-117.21	-86.03	-105.60	-138.77	-109.41	-85.86	-82.72
10	-84.37	-121.42	-108.12	-102.53	-101.70	-114.85	-102.15	-100.84
11	-98.29	-113.83	-116.60	-106.40	-99.48	-132.23	-93.80	-103.31

Los resultados en amarillo muestran los mejores Reranks. Las cinasas mostradas en rojo presentan efectos negativos en el cuerpo humano cuando se inhiben.

CUADRO II  
SELECTIVIDAD DE LAS MOLÉCULAS MÁS PROMETEDORAS

	GSK3	CLK1	CDKL3	CDKL5	CDKL1	CDKL2	CLK3	CLK2
1	-24.61	0.00	-14.22	-14.30	-23.01	-27.58	-22.66	-18.63
2	-22.62	-17.64	-22.37	-20.21	-22.37	0.00	-18.52	-15.81
3	-27.09	0.00	-13.17	-25.26	-19.63	-22.07	-9.26	-9.26
4	-30.15	-52.20	-19.34	-15.22	0.00	-32.46	-20.43	-28.56
5	0.00	-17.79	-17.14	-16.01	-16.25	-1.93	-3.84	-19.12
6	-26.67	0.00	-19.47	-50.54	-30.43	-16.16	-24.83	-24.83
7	-31.67	-41.75	-40.60	-26.32	-18.77	0.00	-19.61	-32.63
8	-24.26	-37.91	-49.29	-18.44	-16.58	0.00	-21.19	-30.65
9	-30.50	-15.53	-38.00	-23.90	0.00	-21.16	-38.13	-40.39
10	-30.51	0.00	-10.95	-15.56	-16.24	-5.41	-15.87	-16.95
11	-25.67	-13.91	-11.82	-19.54	-24.77	0.00	-29.07	-21.88

Los resultados en amarillo muestran las moléculas con selectividad hacia alguna cinasa. Las cinasas mostradas en rojo presentan efectos negativos en el cuerpo humano cuando se inhiben. A medida que el número baja, la selectividad incrementa.

### 3. Estudio realizado por los filtros quimioinformáticos

CUADRO III  
RESULTADOS OBTENIDOS CON EL PROGRAMA MOLINSPIRATION

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
miLogP	2.98	5.37	1.44	3.3	3.85	4.36	1.79	3.81	2.44	3.55	3.09
GPCR ligando	0.27	0.31	0.18	0.25	0.27	0.16	0.3	0.23	0.22	0.29	0.48
Modulador de canales iónicos	0.03	0.17	0.02	-0.3	-0.3	-0.36	-0.36	-0.37	-0.36	0.15	0.44
Inhibidor de cinasa	-0.04	0.06	0.45	0.04	0.05	-0.08	-0.13	-0.03	-0.07	0.2	0.85
Ligando de receptores nucleares	-0.72	0.14	0.1	-0.5	-0.36	-0.39	-0.48	-0.53	-0.38	-0.5	0.27
Inhibidor de proteasas	0.13	-0.18	0.16	-0.01	-0.01	-0.04	-0.2	0.03	-0.13	0.19	-0.01
Inhibidor de enzimas	0.13	0.18	0.25	0.11	0.13	0.08	0.03	0.04	0.13	0.17	0.43
violations	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

CUADRO IV  
RESULTADOS OBTENIDOS CON EL PROGRAMA OSIRIS

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Mutagénico											
Tumorigénico											
Irritante											
Efectos reproductivos											
clogP	2.89	4.46	1.91	3.02	3.75	4.11	1.81	3.4	3.3	2.83	2.67
Solubilidad	-4.28	-5.24	-3.33	-6.25	-6.81	-6.73	-5.24	-6.36	-6.54	-4.46	-4.57
TPSA	110.2	56.25	132.7	140.3	128.2	128.2	140.3	140.3	128.2	103.4	114.2
Druglikeness	5.46	1.3	0.28	3.64	3.32	1.24	8.02	2.45	3.29	3.56	1.77
Drug-Score	0.38	0.29	0.67	0.36	0.19	0.17	0.17	0.33	0.35	0.68	0.61

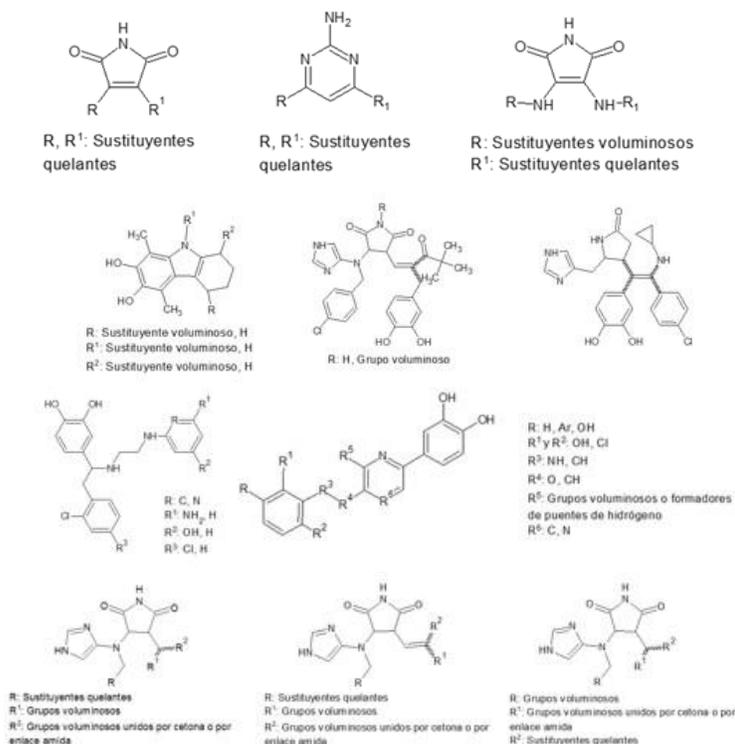
El color rojo indica que la molécula podría presentar ese peligro en el cuerpo.

CUADRO V  
RESULTADOS OBTENIDOS CON EL PROGRAMA ADMETSAR

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Barrera Hematoencefálica	Resultado											
	Probabilidad	0.671	0.86	0.567	0.658	0.553	0.688	0.797	0.753	0.633	0.517	0.826
Absorción en el Intestino	Resultado											
	Probabilidad	0.971	1	0.969	0.964	0.912	0.973	0.926	0.948	0.949	0.85	0.983
Caco-2 Permeability (LogPapp)	Resultado											
	Probabilidad	0.907	0.691	0.794	0.666	0.656	0.692	0.53	0.731	0.701	0.631	0.929
Sustrato de la P-glycoproteína	Resultado											
	Probabilidad	0.715	0.525	0.666	0.567	0.54	0.577	0.69	0.633	0.593	0.694	0.55
Inhibidor de la P-glycoproteína	Resultado											
	Probabilidad	0.856	0.965	0.972	0.892	0.887	0.854	0.808	0.83	0.876	0.968	0.975
Transportador de Cationes Orgánicos Renal	Resultado											
	Probabilidad	0.793	0.783	0.908	0.832	0.787	0.856	0.779	0.867	0.767	0.644	0.676

El color rojo indica que la molécula no presenta esta característica. El color verde indica que la molécula presenta esta característica.

## 4. Diferentes farmacóforos



CUADRO VI

TOTAL DE MOLÉCULAS POR FARMACÓFORO Y LA SELECTIVIDAD QUE PRESENTARON HACIA LAS DIFERENTES CINASAS

	Moléculas totales	GSK3	CLK1	CDKL3	CDKL5	CDKL1	CDKL2	CLK3	CLK2
1	10	0	5	4	0	1	0	0	0
2	3	0	2	1	0	0	0	0	0
3	3	0	0	2	0	0	1	0	0
4	12	0	9	3	0	0	0	0	0
5	8	0	0	0	2	2	1	1	2
6	4	0	1	1	2	0	0	0	0
7	8	0	4	4	0	0	0	0	0
8	30	0	1	8	0	1	19	0	1
9	64	1	3	4	16	19	9	12	0
10	64	0	4	19	12	13	12	4	0
11	64	0	10	5	16	21	6	6	0

Las cinasas mostradas en rojo presentan efectos negativos en el cuerpo humano cuando se inhiben.

## 5. Interacciones de dos moléculas con sus respectivas cinasas

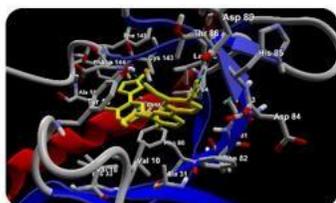
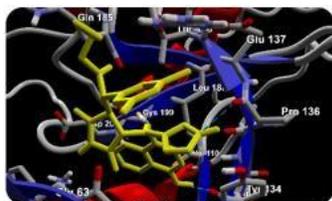


Figura 3: Muestra las posibles interacciones por puentes de hidrógeno de la molécula 5 con la enzima GSK-3 según los cálculos obtenidos por el programa Molegro Virtual Docker.

Figura 2: Muestra las posibles interacciones por puentes de hidrógeno de la molécula 11 con la enzima CDKL2 según los cálculos obtenidos por el programa Molegro Virtual Docker.



## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las 270 moléculas propuestas por diseño novo basado en estructuras privilegiadas, se estudiaron con el uso del programa Molegro Virtual Docker, en ocho cinasas distintas, entre ellas la GSK-3. Las cinasas diferentes de la GSK-3 fueron seleccionadas por la cercanía que presentaban en el grupo de las CMCs. Las cinasas CDKL2, CDKL1 y CLK1 están reportadas como dianas farmacológicas por los efectos negativos que conlleva su sobreexpresión, mientras que las otras 4 tienen efectos positivos en el cuerpo, por lo que su inhibición causaría efectos secundarios negativos. Debido a que la selectividad por las cinasas CDKL2, CDKL1 y CLK1 es de interés, las moléculas que presentaron una alta selectividad a ellas se resaltaron en el trabajo.

La selectividad fue calculada usando una fórmula de porcentaje de diferencia entre los reranks obtenidos por el programa Molegro Virtual Docker, los resultados de reranks y selectividad se presentan en las tablas 1 y 2. La selectividad fue el parámetro que se usó para seleccionar las moléculas más prometedoras de las diseñadas, las moléculas se consideraban selectivas cuando presentaban un valor de porcentaje de diferencia de alrededor 10 o más sobre las otras cinasas. Finalmente, 11 moléculas fueron elegidas para estudiarlas en los filtros quimiinformáticos propuestos, con la finalidad de escoger moléculas, que según los filtros, no muestren peligros para la salud, cumplan las reglas de Lipinski y muestren características importantes en un fármaco, por ejemplo su capacidad de absorción, LogP cercano a 3 y en este caso, atravesar la barrera hematoencefálica.

Los resultados del estudio de las 11 moléculas seleccionadas con el uso de los filtros quimiinformáticos OSIRIS, AdmetSAR y Molinspiration se presentan en las tablas 3, 4 y 5. Después de analizar los resultados se eligieron dos moléculas, la 5 y la 11. La molécula 5 es sin duda la más importante para este trabajo, ya que es la única que muestra selectividad hacia la GSK-3, mientras que la molécula 11 es la que muestra los mejores resultados en los filtros quimiinformáticos, además de una gran selectividad por la cinasa CDKL2, estudiada por la relación que tiene su sobreexpresión con el cáncer de mama. Los filtros quimiinformáticos mostraron que las dos moléculas seleccionadas podrían tener ciertas características que representan a un fármaco, entre ellas se destacan la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, buena permeabilidad, absorción en el intestino humano, LogP cercano a 3 y pocas violaciones a la ley de Lipinski. Las otras nueve moléculas no presentaron todas estas características o las presentaron en menor proporción, cabe destacar que el estudio de estos filtros se basa en una base de datos de moléculas de las que ya se sabe su comportamiento en el cuerpo, entonces por semejanza estructural define cuales podrían ser sus características en el organismo.

Se diseñaron 11 farmacóforos diferentes buscando tener buena afinidad, selectividad y una fuerte unión al sitio de fosforilación de la GSK-3 por medio de interacciones tanto estéricas como por puentes de hidrógeno. En el diseño de fármacos se buscó que los fármacos no fueran completamente planos, si no con varios sustituyentes para tener moléculas voluminosas porque las cavidades de las cinasas con las que compite la GSK-3 son estrechas y largas, mientras que el sitio de acción de la GSK-3 es ancho. Aunque no se logró inclinar la balanza hacia la GSK-3, tenemos unos resultados de selectividad por farmacóforo muy importantes en la tabla 6 porque cada farmacóforo mostró inclinarse hacia una o dos cinasas.

Los farmacóforos 1, 2, 4 y 7 se inclinaron a la CLK1 y CDKL3, la CLK1 se considera como blanco farmacológico porque está involucrada con la fisiopatología del Alzheimer, mientras que la CDKL3 no se puede inhibir porque la inhibición de esta cinasa contribuye al retraso mental. El farmacóforo 5 no muestra inclinarse por ninguna cinasa en especial, esto no quiere decir que el farmacóforo no se le pueda dar un uso, solo que los sustituyentes se tienen que modificar para promover que las moléculas se inclinen por una cinasa. El farmacóforo 6 muestra la mayoría de su población en la CDKL5, esta cinasa está relacionada con el desarrollo normal del cerebro por lo que su inhibición no es recomendable, aunque con inhibidores selectivos de esta cinasa se podría conocer con mayor detalle la función que tiene en el cuerpo. Las moléculas diseñadas con el farmacóforo 8 se inclinan por la CDKL2 y la CDKL3, se sabe que la CDKL2 esta sobreexpresada en el cáncer de mama, por lo que este farmacóforo se podría ocupar para diseñar inhibidores de esa cinasa. El farmacóforo 9 presenta tres cinasas principales, la CDKL5, CDKL1 y CLK3, la CDKL1 se ha estudiado porque su inhibición incrementa la apoptosis celular, por lo que inhibidores de esta cinasa podrían ser usados contra el cáncer. Por otro lado, el farmacóforo 10 presenta varias moléculas en las cinasas CDKL3, CDKL5, CDKL1 y CDKL2. Finalmente el 11 presenta una vasta población en las cinasas CDKL5 y CDKL1. Como se observa con los resultados de este proyecto se pueden proponer varias moléculas para inhibir diferentes cinasas y tratar diferentes enfermedades.

## VI. CONCLUSIONES

En conclusión se lograron identificar algunas estructuras como potenciales moléculas base para posteriores estudios sobre diseño de inhibidores selectivos de cinasas.

En particular, la selectividad hacia GSK-3b se logró de modo parcial, aunque se diseñaron moléculas que presentan selectividad sobre otras cinasas que son consideradas como

dianas biológicas y que presentan buenos valores en los diferentes filtros quimioinformáticos.

## REFERENCIAS

1. Alzheimer's association, Facts and Figures, [https://www.alz.org/downloads/facts\\_figures\\_2014.pdf](https://www.alz.org/downloads/facts_figures_2014.pdf) Consultado el 7 de marzo del 2016.
2. [https://www.alz.org/national/documents/topicsheet\\_relateddiseases.pdf](https://www.alz.org/national/documents/topicsheet_relateddiseases.pdf)
3. Alzheimer's association, Alzheimer's Disease [http://www.alz.org/professionals\\_and\\_researchers\\_13519.asp](http://www.alz.org/professionals_and_researchers_13519.asp) Consultado el 7 de marzo del 2016.
4. Alzheimer's association, basics of Alzheimer's disease, [https://www.alz.org/national/documents/brochure\\_basicsofalz\\_low.pdf](https://www.alz.org/national/documents/brochure_basicsofalz_low.pdf) Consultado el 7 de marzo del 2016
5. Dennis J. Selkoe, "Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy", Department of Neurology and Program in Neuroscience, Harvard Medical School, and Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, 2001.
6. Eldar-Finkelman, H., Martinez, A., GSK3 inhibitors: preclinical and clinical focus on CNS, *frontiers in molecular neuroscience*, 10.3389. 2011
7. Feng, Ye., Xia, Yiyuan., Yu Guang., Cleavage of GSK3beta by calpain counteracts the inhibitory effect of ser9, *Journal of neurochemistry* 126, 234-242. 2013
8. López, María. Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) como diana de fármacos anti-Alzheimer. 2015
9. <http://www.compbio.dundee.ac.uk/kinomer/families/CMGC.html> Consultado el 25 de Abril del 2016.
10. Grimes, C., Jope, R. The multifaceted roles of GSK-3beta in cellular signaling. *Progress in Neurobiology*. 65. 391- 426, 2001
11. Medina, M., Wandosell, F., Deconstructing GSK-3: The Fine Regulation of Its Activity, *International Journal of Alzheimer's Disease*, 10.4061, 2011
12. CDKL3 cyclin dependent kinase-like 3 <http://www.phosphosite.org/proteinAction.action?id=805&showAllSites=true> Consultado el 10 de mayo del 2016
13. CDKL5 cyclin dependent kinase like 5 <http://www.cdcl5.com/families/faq.aspx> Consultado el 10 de mayo del 2016
14. CDKL1 (human) <http://www.phosphosite.org/proteinAction.action?id=703&showAllSites=true> Consultado el 10 de mayo del 2016
15. CDKL2 cyclin dependent kinase like 2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8999> Consultado el 10 de mayo del 2016
16. Dual specificity protein kinase CLK1 <http://www.uniprot.org/uniprot/P49759> Consultado el 10 de mayo del 2016
17. Dual specificity protein kinase CLK2 <http://www.uniprot.org/uniprot/P49760> Consultado el 10 de mayo del 2016
18. Dual specificity protein kinase CLK3 <http://www.uniprot.org/uniprot/P49761> Consultado el 10 de mayo del 2016