

Estudio computacional de las interacciones entre alérgenos de fragancia con los receptores olfativos OR1A1, OR5AN1 y el receptor de histamina H2 Computational Study of the Interactions between Fragrance Allergens and the Olfactory Receptors OR1A1, OR5AN1, and the Histamine H2 Receptor

K. Canseco-Sandoval  ^a, C.H. Rios-Reyes  ^a, L. H. Mendoza-Huizar  ^{a,*}^a Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

Resumen

En este trabajo se realizaron estudios de acoplamiento molecular con cinco alérgenos de fragancia (geraniol, liliol, eugenol, salicilato de bencilo y (4-metoxifenil)metanol) sobre los receptores olfativos humanos OR1A1 (UniProt: Q9P1Q5) y OR5AN1 (UniProt: Q8NGI8), así como sobre el receptor de histamina H2 (PDB ID: 7UL3). OR1A1 mostró preferencia por ligandos hidrofóbicos lineales, mientras que OR5AN1 presentó mayor flexibilidad hacia compuestos polares, y el receptor H2 interactuó con los alérgenos mediante interacciones hidrofóbicas y enlaces de hidrógeno. La conservación de residuos de tirosina en los sitios de unión de los tres receptores sugiere mecanismos de reconocimiento molecular compartidos. La evaluación de homología indicó similitudes del 23.9 % y 38.1 % entre OR1A1 y OR5AN1 con H2, respectivamente, lo que apunta a una relación evolutiva dentro de la familia GPCR y posibles cruces en vías de señalización. Estos hallazgos respaldan que algunos alérgenos de fragancia pueden interactuar con receptores no olfativos como el receptor de histamina H2, contribuyendo a la aparición de reacciones alérgicas sistémicas.

Palabras Clave: Homología; alérgenos de fragancia; receptores olfativos; energía de unión.

Abstract

In this work, molecular docking analyses were performed with five fragrance allergens (geraniol, liliol, eugenol, benzyl salicylate, and (4-methoxyphenyl)methanol) on the human olfactory receptors OR1A1 (UniProt: Q9P1Q5) and OR5AN1 (UniProt: Q8NGI8), as well as on the histamine H2 receptor (PDB ID: 7UL3). OR1A1 exhibited a preference for linear hydrophobic ligands, whereas OR5AN1 showed greater flexibility toward polar compounds. The H2 receptor interacted with the allergens through hydrophobic contacts and hydrogen bonds. The conservation of tyrosine residues in the binding sites of the three receptors suggests shared mechanisms of molecular recognition. Homology assessment revealed sequence similarities of 23.9% and 38.1% between OR1A1 and OR5AN1 with H2, respectively, indicating an evolutionary relationship within the GPCR family and potential cross-talk in signaling pathways. These findings support the hypothesis that some fragrance allergens may interact with non-olfactory receptors such as the histamine H2 receptor, contributing to the onset of systemic allergic reactions.

Keywords: Homology; fragrance allergens; olfactory receptors; binding energy.

1. Introducción

Las alergias son respuestas exageradas del sistema inmunológico frente a sustancias que al ser inhaladas, tocadas o ingeridas, aparentemente no representan una amenaza real para el organismo (Zubeldia, 2021). Estas sustancias, conocidas como alérgenos, pueden ser de origen natural o sintético. Las reacciones alérgicas, por lo general ocurren

cuando una persona entra en contacto con un alérgeno. No obstante, no todos los individuos expuestos desarrollan alergias, ya que su aparición depende de factores genéticos, epigenéticos y ambientales (Traidl-Hoffmann, Jakob, & Behrendt, 2009). De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, las reacciones alérgicas pueden dividirse en cuatro tipos: tipo I (inmediata o anafiláctica), tipo II (citotóxica), tipo

*Autor para la correspondencia: hhuizar@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: ca390585@uaeh.edu.mx (Karen Canseco Sandoval), clara_rios@uaeh.edu.mx (Clara Hilda Rios-Reyes), hhuizar@uaeh.edu.mx (Luis Humberto Mendoza Huizar)

Historial del manuscrito: recibido el 22/08/2025, última versión-revisada recibida el 03/11/2025, aceptado el 06/11/2025, publicado el 12/12/2025. **DOI:** <https://doi.org/10.29057/icbi.v13iEspecial4.15738>



III (por inmunocomplejos) y tipo IV (tardía o mediada por células T)(Abbas, Lichtman, & Pillai, 2021).

Recientemente, se ha identificado un tipo de alergia relacionada con compuestos volátiles y aromáticos presentes en productos como perfumes y otros artículos de uso cotidiano, denominados alérgenos de fragancia (AF) (Ccoo, 2011) (Ben, Spontón, Chávez, Medina, & Tomásina, 2014). Aunque estos compuestos están permitidos en bajas concentraciones en productos domésticos, estudios realizados en Europa indican que al menos el 5 % de la población presenta reacciones alérgicas a alguno de ellos (Diepgen et al., 2016). Las manifestaciones más comunes incluyen dermatitis alérgica de contacto, así como síntomas respiratorios como rinitis y asma; en casos más sensibles, también pueden presentarse reacciones sistémicas como urticaria o migrañas (Yi et al., 2022). De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, las reacciones alérgicas debida a alérgenos de fragancia se asocian principalmente a reacciones tipo IV (retardadas) mediadas por linfocitos T, aunque algunos compuestos volátiles pueden inducir síntomas respiratorios compatibles con reacciones tipo I (inmediatas) mediadas por IgE (Abbas et al., 2021; Bousquet, Van Cauwenbergh, & Khaltaev, 2001). Sin embargo, la exposición frecuente a estos alérgenos y la variedad de reacciones observadas sugieren que los AF no interactúan únicamente con los receptores olfativos (Rovira, 2010). Por ejemplo, la presencia de dermatitis de contacto y migrañas indica que estos compuestos pueden unirse a otras proteínas en el organismo, no exclusivamente a los receptores olfativos, lo que amplía su impacto biológico y podría explicar la diversidad de síntomas asociados (Iriarte, Miró, & Mollinedo, 2019) (Agu et al., 2023) (Abril-Mayorga, 2018) (Nogué et al., 2007). En consecuencia, los AF pueden ser factores desencadenantes en el desarrollo de estas alergias (Paredes Rizo, 2018). Por ello, comprender cómo se unen estos alérgenos a diferentes proteínas del cuerpo resulta valioso para detectar posibles sintomatologías asociadas. Aquí es importante mencionar que la capacidad de los AF para unirse a distintas proteínas implica que estas comparten sitios de unión similares, lo que en biología molecular se denomina homología. La homología se refiere a la similitud estructural o funcional entre proteínas debido a su descendencia de un ancestro común (Urquiza, Carezzano, Dorflinger, & Alonso, 2012). Esta semejanza suele asociarse con la conservación de la secuencia de aminoácidos y la estructura tridimensional a lo largo de la evolución [15]. Con frecuencia, las proteínas homólogas mantienen sitios de unión similares, lo que permite que diferentes moléculas se acoplen a más de un receptor (PEÑA, 2015). Por ello, un estudio de homología entre los receptores olfativos OR5AN1 y OR1A1 y otras proteínas podría ser clave para entender cómo se unen estos alérgenos odorantes y qué tipo de sintomatología pueden ocasionar al interactuar con proteínas homólogas. Los receptores olfativos (ORs) son proteínas acopladas a proteínas G (GPCRs, G-Protein Coupled Receptors) involucradas en la detección de odorantes. Cada receptor presenta una especificidad estructural que determina su capacidad para reconocer diferentes moléculas odorantes. En particular, los receptores OR1A1 y OR5AN1 han sido reportados por su participación en la detección de aldehídos y alcoholes terpénicos, familias químicas que incluyen compuestos alérgenos como linalol,

citronelol, geraniol y salicilato de bencilo (Figura 1). Aquí resulta interesante mencionar que los receptores de histamina también son proteínas acopladas a proteína G, cuya función principal es mediar las respuestas celulares a la histamina, un neurotransmisor y modulador inmunológico. Su función específica depende del tipo de receptor y del tejido donde se exprese. Por lo que, en el presente trabajo se plantea como objetivo caracterizar computacionalmente las interacciones de estos alérgenos con OR1A1 y OR5AN1, así como identificar su posible homología estructural con el receptor de la Histamina H2 (PDB ID 7UL3), para aportar un entendimiento más integral sobre el papel de la homología proteica en la respuesta inmune frente a los alérgenos de fragancia, lo cual podría ser clave para el diseño de estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivos.

2. Metodología

Las secuencias aminoacídicas de los receptores olfativos OR1A1 (UniProt: Q9P1Q5) y OR5AN1 (UniProt: Q8NGI8) y del receptor de histamina H2 (PDB ID: 7UL3) se obtuvieron de la base de datos UniProt (Bateman et al., 2023) y Protein Databank(Berman et al., 2000). Se seleccionaron cinco alérgenos de fragancia reportados en la literatura debido a su relevancia y alta frecuencia en productos de uso cotidiano: (2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol (geraniol), 3-(4-tert-butilfenil)-2-metilpropanal (linalol), 2-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)fenol (eugenol), 2-hidroxibenzoato de bencilo (salicilato de bencilo) y (4-metoxifénil)metanol (alcohol de anís) (Yi et al., 2022) (Christensson, Hagvall, & Karlberg, 2016) (Wieck, Olsson, Kümmerer, & Klaschka, 2018). Las estructuras bidimensionales (2D) de estos compuestos se descargaron desde PubChem y fueron optimizadas mediante minimización de energía utilizando los métodos MM+ (Allinger, 2002) como se encuentran implementados en el software HyperChem (“HyperChem™, Molecular Modeling System:©Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc,” n.d.). Para cada molécula se seleccionó la conformación de menor energía, determinada tras un análisis conformacional exhaustivo (“HyperChem™, Molecular Modeling System:©Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc,” n.d.). El acoplamiento molecular entre los alérgenos seleccionados y los receptores OR1A1 y OR5AN1 se realizó utilizando el software SwissDock (PEÑA, 2015), que emplea el algoritmo EADock DSS(Grosdidier, Zoete, & Michelin, 2011), para predecir los posibles modos de unión y afinidades de interacción de los ligandos con las proteínas blanco. Se utilizaron las coordenadas tridimensionales de los modelos validados de los receptores sin generación automática de modelos ni búsquedas en bases de datos adicionales. La evaluación de las interacciones se efectuó en función de la energía libre de acoplamiento (Δ_G) y mediante el análisis visual de interacciones $\pi-\pi$, hidrofóbicas y de puentes de hidrógeno, empleando los programas UCSF Chimera (Pettersen et al., 2004) y Discovery Studio Visualizer (Pilot, Studio, Sciences, & Studio, n.d.). El análisis de la homología del receptor de histamina H2 con respecto a los receptores OR1A1 y OR5AN1, se realizaron mediante alineamientos de secuencia utilizando el servidor BLASTp (Pearson, 2013).

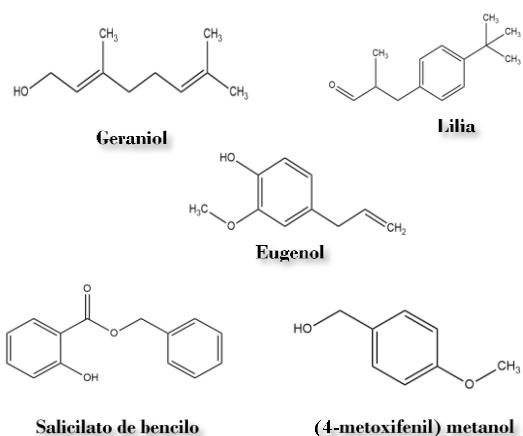


Figura 1. Estructuras químicas de los alérgenos de fragancia.

2. Resultados y discusión

2.1 Acoplamiento molecular entre receptores olfativos y alérgenos de fragancia.

Los receptores olfativos OR1A1 y OR5AN1 son proteínas ubicadas en la membrana de las células sensoriales del epitelio olfativo y pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) (Cong et al., 2022; Malnic, Hirono, Sato, & Buck, 1999). Su función principal es detectar moléculas odorantes presentes en el aire e iniciar una señal que el cerebro interpreta como un olor específico (Alonso & López Mascarque, 2017) (Ahmed et al., 2018). Con el objetivo de identificar el sitio de unión de los AF a estos receptores, se realizó un estudio mediante acoplamiento molecular. Los sitios de unión fueron identificados mediante el servidor PrankWeb (Jendele, Krivak, Skoda, Novotny, & Hoksza, 2019) y se muestran en la Figura 2. Para el caso de OR1A1 son ASP104, ILE105, GLY108, HIS109, ASP155, HIS159, ILE178, GLY180, TYR181, LYS199, SER202, VAL203, PHE206, TYR250, VAL254, TYR258, TYR276 y SER73, mientras que los residuos clave identificados en la secuencia de OR5AN1 son ILE209, TYR260, THR204, THR200, GLN160, MET182, PRO183, ILE257, VAL259, ASP181, TYR102, SER106, LEU110, GLY256, TYR253, THR254, SER255, PHE105, TYR279, PHE252, GLU112, GLY104, ILE283 y TYR74. Estos sitios son coincidentes con los reportados en la literatura (Ahmed et al., 2018), lo que refuerza la validez del modelo utilizado y la confiabilidad de los resultados obtenidos mediante acoplamiento molecular.

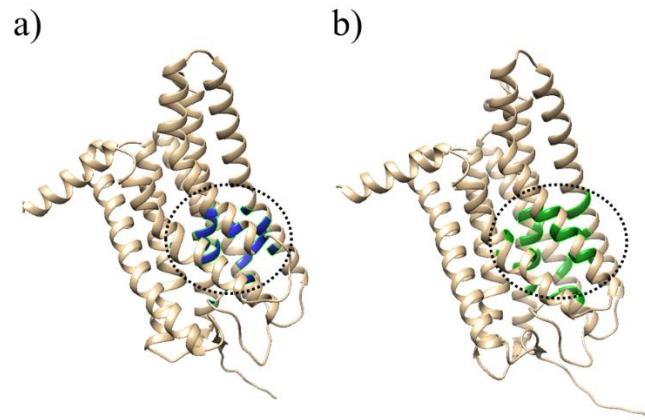


Figura 2. Sitios de unión de los receptores olfativos a) OR1A1 (UniProt: Q9P1Q5) y b) OR5AN1 (UniProt: Q8NGI8) determinados mediante el servidor PrankWeb (Jendele et al., 2019)

El estudio por acoplamiento molecular entre los AF y los receptores olfativos humanos OR1A1 y OR5AN1 permitió identificar los posibles sitios de unión y evaluar la afinidad de los ligandos hacia el bolsillo de unión de cada receptor. En la Tabla 1, se reportan las energías libres de unión de los alérgenos seleccionados con el receptor OR1A1. A partir de estos datos se puede observar que el salicilato de bencilo presenta la energía de unión más negativa ($\Delta_b G = -7.50$ kcal/mol), lo que indica una mayor afinidad por su sitio de unión en comparación con las demás moléculas analizadas. Le siguen lilia (-7.47 kcal/mol) y geraniol (-7.02 kcal/mol), lo que sugiere que estos compuestos también podrían establecer interacciones estables con el receptor. Estos resultados respaldan la hipótesis de que ciertos AF pueden actuar como ligandos eficaces para receptores olfativos humanos, particularmente para OR1A1, donde las interacciones parecen estar favorecidas por la complementariedad estructural del ligando con el bolsillo hidrofóbico del receptor. En el caso del receptor OR5AN1, los valores reportados en la Tabla 2 muestran un comportamiento similar, aunque con ligeras diferencias en la magnitud de la energía de unión. El salicilato de bencilo nuevamente exhibe la mayor afinidad ($\Delta_b G = -7.35$ kcal/mol), seguido de lilia (-7.10 kcal/mol) y geraniol (-6.68 kcal/mol). Estos resultados sugieren que ambos receptores presentan una preferencia comparable hacia compuestos con grupos aromáticos y cadenas alifáticas flexibles, capaces de formar interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno dentro del bolsillo de unión. En conjunto, los resultados indican que el salicilato de bencilo y el lilia podrían actuar como ligandos con alta afinidad tanto para OR1A1 como para OR5AN1, lo que sugiere una posible redundancia funcional o superposición en el reconocimiento molecular de estos compuestos por diferentes receptores olfativos humanos. Esta observación concuerda con reportes previos que indican que varios receptores pueden responder a un mismo olorante, reflejando la naturaleza combinatoria del sistema olfativo (Malnic et al., 1999).

Tabla 1. Energía de unión del complejo ligando-receptor de OR1A1.

Molécula	$\Delta_b G$ (Kcal/mol)
Geraniol	-7.02
Lilial	-7.47
Eugenol	-6.66
Salicilato de bencilo	-7.50
(4-metoxifenil)metanol	-6.43

Tabla 2. Energía de unión del complejo ligando-receptor de OR5AN1.

Molécula	$\Delta_b G$ (Kcal/mol)
Geraniol	-6.68
Lilial	-7.10
Eugenol	-6.64
Salicilato de bencilo	-7.35
(4-metoxifenil)metanol	-6.29

El análisis de las interacciones moleculares obtenidas a partir del acoplamiento de los AF con los receptores olfativos humanos OR1A1 y OR5AN1 permitió identificar diferencias estructurales relevantes en los mecanismos de reconocimiento ligando-receptor. En el caso del OR1A1, se observa un bolsillo de unión dominado por residuos hidrofóbicos (ILE105, ILE181, VAL254) y aromáticos (PHE206, TYR250), que generan un entorno altamente apolar, propicio para interacciones de tipo van der Waals y apilamientos π - π con los anillos aromáticos de los AF. Esta arquitectura favorece la unión de moléculas como lilial y geraniol, cuyos grupos funcionales lineales y apolares se adaptan eficientemente a la cavidad hidrofóbica. Sin embargo, el salicilato de bencilo muestra la mayor afinidad reportada para este receptor, lo que se explica por la participación de residuos polares como ASN109 y TYR250, que pueden establecer puentes de hidrógeno con los grupos carbonilo y fenol del ligando, además de estabilizarlo mediante interacciones aromáticas y de dispersión. Esta combinación de contactos hidrofóbicos y polares podría conferir una mayor estabilidad al complejo, favoreciendo una orientación óptima del ligando dentro del bolsillo de unión. En contraste, el receptor OR5AN1 presenta un patrón de interacciones más polar, con la participación de residuos cargados como ARG96, ASP138, LYS194, LYS200 y GLN103 catalogado como polar neutro, además de residuos hidrofóbicos (MET99, PHE139, TYR136). Este entorno sugiere un sitio de unión con mayor capacidad para formar puentes de hidrógeno y enlaces electrostáticos, lo cual podría explicar su flexibilidad para reconocer ligandos con grupos funcionales polares o parcialmente ionizables. En particular, el salicilato de bencilo vuelve a destacar por su interacción con GLN103 y TYR136, residuos capaces de estabilizar el grupo carboxilato mediante puentes de hidrógeno y apilamientos aromáticos. Por su parte, lilial y geraniol interactúan principalmente con PHE139, MET99 y ARG96, indicando que su reconocimiento depende más de interacciones hidrofóbicas complementadas por contactos polares secundarios. El contraste entre ambos receptores sugiere que OR1A1 actúa como un sitio de unión más hidrofóbico y específico, mientras que OR5AN1 posee un bolsillo más versátil y polar, capaz de reconocer un rango más amplio de compuestos. Esta diferencia podría reflejar adaptaciones funcionales del sistema olfativo humano, donde múltiples receptores pueden responder a un mismo odorante, aunque con distintas afinidades y patrones de

activación. Además, la recurrencia de residuos aromáticos como PHE206 en OR1A1 y PHE139/TYR136 en OR5AN1 sugiere un sitio conservado de estabilización π - π con los ligandos aromáticos, esencial para el anclaje inicial y la orientación dentro del bolsillo. En conjunto, los resultados confirman que el salicilato de bencilo presenta la interacción más favorable con ambos receptores, lo que concuerda con los valores de energía de unión obtenidos previamente, y refuerza su papel como un ligando de alta afinidad en el reconocimiento olfativo. La convergencia en la afinidad por este compuesto en dos receptores distintos sugiere una posible redundancia funcional o solapamiento de especificidad dentro de la familia de receptores olfativos. Estas observaciones sugieren la necesidad de futuros estudios de mutagénesis dirigida para validar la participación de residuos críticos como ASN109 y GLN103, así como simulaciones de dinámica molecular para explorar la estabilidad temporal de los complejos y la influencia de la flexibilidad conformacional del bolsillo sobre la selectividad de los ligandos. Cabe mencionar que en la tabla solo se colocan los residuos que presentan las interacciones más fuertes como puentes de hidrógeno, alquil entre otras, el resto de las interacciones que presentan los AF con el receptor también son parte del sitio de unión, sin embargo, son interacciones débiles de tipo Van der Waals.

Tabla 3. Interacciones moleculares entre AF y el receptor OR1A1.

Molécula	Residuos
Geraniol	VAL254, ILE181, ILE105, PHE206.
Lilial	TYR250, VAL254, ILE181, ILE105, PHE206.
Eugenol	VAL203, MET199, ILE181, ILE105, PHE206.
Salicilato de bencilo	ASN109, ILE105, VAL203, TYR250, MET104
(4-metoxifenil)metanol	HSE159, TYR250, TYR276, VAL203, ASP181.

Tabla 4. Interacciones moleculares entre AF y el receptor OR5AN1.

Molécula	Residuos
Geraniol	ASP181, TYR279, PHE252, VAL259, LEU110
Lilial	ILE257, PHE252
Eugenol	LEU110, PHE105, ASP181, TYR279
Salicilato de bencilo	LEU110, ASP181, PRO183
(4-metoxifenil)metanol	GLN160, SER106, LEU110, TYR74

2.2 Homología entre los receptores OR1A1 y OR5AN1 con el receptor de histamina H2

Para analizar la homología entre los receptores OR1A1 y OR5AN1 con el receptor de histamina H2, sus secuencias de aminoácidos se obtuvieron en formato FASTA desde la base de datos UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>). La comparación de ambas secuencias se realizó mediante el programa BLASTp (Pearson, 2013), disponible en el servidor del NCBI (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>), utilizando los parámetros por defecto del algoritmo de alineamiento local de Smith-Waterman (Smith & Waterman, 1981), con la matriz de

sustitución BLOSUM62 (Henikoff & Henikoff, 1992). Se evaluaron los valores de porcentaje de identidad, similitud, E-value y cobertura del alineamiento, considerando la homología significativa cuando se obtuvo un E-value $\leq 1E-5$ y una identidad igual o superior al 20 %. Los resultados del BLAST se analizaron para identificar regiones conservadas entre las proteínas y para inferir su posible relación evolutiva dentro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se identificó homología entre el receptor OR1A1 y el receptor de histamina H2, con una similitud de secuencia del 23.7%. mientras que el OR5AN1 mostró una similitud del 38.1%. Lo que indica que estos ORs presentan homología con la histamina H2. Aquí es importante mencionar que la histamina H2 es un receptor involucrado en la regulación de la secreción ácida del estómago, el control del pH gástrico y en funciones del sistema inmunológico (Cienfuegos, 2010). Su mal funcionamiento se ha relacionado con diversos trastornos gastrointestinales, como úlcera péptica, reflujo gastroesofágico y gastritis (Cienfuegos, 2010). El sitio de unión del receptor de histamina H2 fue identificado mediante el servidor PrankWeb [25], y está compuesto por los aminoácidos: TYR250, TYR278, ASP98, LEU149, TYR182, ASP186, THR190, TRP247, ASP186, VAL176, VAL99, CYS102 y LEU274. Una vez identificado el sitio de unión, se llevó a cabo un análisis de acoplamiento molecular entre el receptor de histamina H2 y los AF, con el objetivo de evaluar la afinidad de estas moléculas hacia dicho receptor. Los resultados de energía libre de unión (Δ_bG) se presentan en la Tabla 5, donde se observa que el geraniol mostró la afinidad más alta, con un valor de $\Delta_bG = -6.83$ kcal/mol, seguido muy de cerca por el (4-metoxifenil) metanol (-6.82 kcal/mol) y lilial (-6.76 kcal/mol). Estos valores sugieren que geraniol y (4-metoxifenil) metanol podrían formar complejos relativamente estables con el receptor H2, lo que indica un potencial de interacción significativa entre estos compuestos y el receptor, a pesar de que no son sus ligandos naturales. Este hallazgo es interesante, dado que el receptor H2 está principalmente implicado en la regulación de la secreción gástrica y no está directamente relacionado con la percepción olfativa. Sin embargo, la presencia de afinidad con compuestos odorantes podría tener implicaciones no exploradas en aspectos de señalización cruzada, efectos secundarios sistémicos o interacciones farmacológicas no específicas. A pesar de que los valores de Δ_bG son moderadamente negativos, no alcanzan los niveles observados para OR1A1, lo que indica que el receptor H2 tiene una afinidad menor hacia estos compuestos. No obstante, el hecho de que los cinco compuestos presenten energías de unión similares y en un rango relativamente estrecho sugiere que existe un patrón de interacción estructural común entre estos ligandos y el bolsillo de unión del receptor H2.

Tabla 5. Energía de unión del complejo ligando-receptor de histamina H2.

Molécula	Δ_bG (Kcal/mol)
Geraniol	-6.83
Lilial	-6.76
Eugenol	-6.45
Salicilato de bencilo	-6.51
(4-metoxifenil)metanol	-6.82

El análisis de interacciones entre geraniol y el receptor de histamina H2 indica que este compuesto es capaz de unirse al sitio de unión activo del receptor. En particular, se observaron interacciones de tipo alquilo con los residuos TYR250 y LEU274, lo que sugiere una contribución importante a la estabilidad del complejo. Asimismo, se identificaron interacciones adicionales de tipo Van der Waals con otros residuos cercanos al bolsillo de unión (ver Tabla 5). Estas interacciones confirman que, aunque geraniol no es un ligando endógeno del receptor H2, su conformación molecular le permite acoplarse de manera favorable al sitio activo. Esto respalda el valor negativo de energía libre de unión obtenido en el acoplamiento molecular, y sugiere que geraniol posee una afinidad moderada hacia este receptor. Este tipo de unión podría tener implicaciones funcionales relevantes en contextos fisiológicos o farmacológicos no previstos, abriendo la posibilidad de que compuestos odorantes como el geraniol actúen sobre receptores no olfativos, con potenciales efectos bioactivos o moduladores en sistemas periféricos. En la Tabla 5 se reportan las interacciones de los AF restantes con el receptor H2. Es posible observar que geraniol, lilial y salicilato de bencilo muestran interacciones en común con el residuo TYR250, así mismo LEU274 muestra interacciones con geraniol y salicilato de bencilo, por último TRP247 se presenta como residuo común para interacciones con lilial, eugenol y (4-metoxifenil) metanol. Adicionalmente si uno compara estas interacciones con las reportadas en la Tabla 2 y 3 para el receptor OR1A1 y OR5AN1, se identifican los residuos de tirosina (TYR) como residuos recurrentes en ambos complejos proteína-ligando. Esta conservación sugiere que dichos aminoácidos podrían desempeñar un papel fundamental en el mecanismo de unión de los AF a los receptores ORs y H2.

Tabla 5. Interacciones moleculares entre AF y el receptor H2.

Molécula	Residuos
Geraniol	TYR250, THR190, LEU274
Lilial	TYR250, LEU149, TRP274
Eugenol	TYR278, ASP98, TRP247
Salicilato de bencilo	TYR250, LEU274
(4-metoxifenil)metanol	TYR278, TYR182, TRP247, LEU274

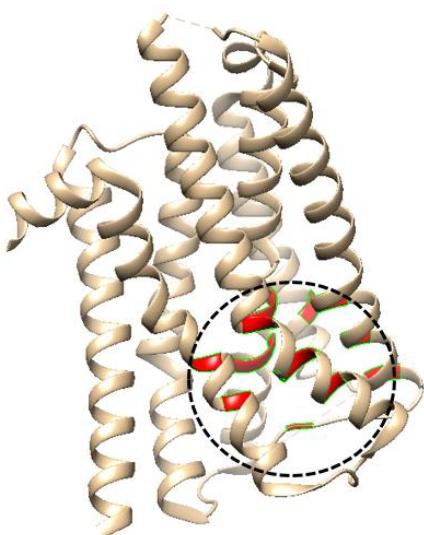


Figura 3. Sitio de unión del receptor Histamina H2 (PDB ID:7UL3) determinado mediante el servidor PrankWeb (Jendele et al., 2019)

3. Conclusiones

Los resultados obtenidos en este trabajo indican que los alérgenos de fragancia, en particular el salicilato de bencilo, presentan una alta afinidad de unión con los receptores olfativos humanos OR1A1 y OR5AN1, lo que sugiere su potencial para inducir respuestas biológicas relevantes adicionales a la percepción olfativa. El análisis de homología reveló una similitud estructural significativa entre estos ORs y el receptor de histamina H2, especialmente con OR5AN1, indicando una posible relación evolutiva dentro de la familia de proteínas GPCR. Esta homología, junto con la conservación de residuos críticos como tirosina en los sitios de unión, sugiere que los alérgenos odorantes podrían interactuar con receptores no olfativos, contribuyendo a síntomas sistémicos asociados a reacciones alérgicas. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la similitud estructural entre receptores olfativos y de histamina podría desempeñar un papel clave en la diversidad de respuestas inmunológicas frente a compuestos odorantes volátiles.

Agradecimientos

KCS agradece la beca otorgada por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) para realizar su Maestría en Química en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONAHCYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados, a través del proyecto No. 202501011N. Guanajuato National Laboratory (CONACyT 123732) is acknowledged for supercomputing resources

4. Referencias

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and Molecular Immunology - 10th Edition*. Elsevier. Retrieved from <https://shop.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-75748-5>
- Abril-Mayorga, L. . (2018). Sensibilidad química múltiple:

- presentación de caso clínico y revisión de literatura.
- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezeh, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., ... Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1), 13398. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Ahmed, L., Zhang, Y., Block, E., Buehl, M., Corr, M. J., Cormannich, R. A., ... Zhuang, H. (2018). Molecular mechanism of activation of human musk receptors OR5AN1 and OR1A1 by (R)-muscone and diverse other musk-smelling compounds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(17), E3950–E3958. <https://doi.org/10.1073/pnas.1713026115>
- Allinger, N. L. (2002). Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *Journal of the American Chemical Society*, 99(25), 8127–8134. <https://doi.org/10.1021/JA00467A001>
- Alonso, J. R., & López Mascaraque, L. (2017). *El olfato*. (P. Tigera Sanchez, B. Hernández Acedano, & R. Rodriguez Martinez, Eds.) (primera ed.).
- Bateman, A., Martin, M. J., Orchard, S., Magrane, M., Ahmad, S., Alpi, E., ... Zhang, J. (2023). UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D523–D531. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAC1052>
- Ben, S., Spontón, F., Chavez, E., Medina, F., & Tomasina, F. (2014). Sensibilidad química múltiple: un desafío para la salud ocupacional, 30(2), 253–281.
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/NAR/28.1.235>
- Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., & Khaltaev, N. (2001). Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(5 Suppl). <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118891>
- Ccoo. (2011). Guía Básica sobre las Alergias de Origen Laboral. *Guía Básica Sobre Las Alergias de Origen Laboral*, 98.
- Christensson, J. B., Hagvall, L., & Karlberg, A. T. (2016). Fragrance allergens, overview with a focus on recent developments and understanding of abiotic and biotic activation. *Cosmetics*, 3(2). <https://doi.org/10.3390/cosmetics3020019>
- Cienfuegos, A. (2010). Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 25(1), 94–98.
- Cong, X., Ren, W., Pacalon, J., Xu, R., Xu, L., Li, X., ... Golebiowski, J. (2022). Large-Scale G Protein-Coupled Olfactory Receptor–Ligand Pairing. *ACS Central Science*, 8(3), 379–387. <https://doi.org/10.1021/ACSCENTSCI.1C01495>
- Diepgen, T. L., Ofenloch, R. F., Bruze, M., Bertuccio, P., Cazzaniga, S., Coenraads, P. J., ... Naldi, L. (2016). Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *British Journal of Dermatology*, 174(2), 319–329. <https://doi.org/10.1111/bjd.14167>
- Grosdidier, A., Zoete, V., & Michelin, O. (2011). SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research*, 39(Web Server).

- issue), W270. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKR366>
- Henikoff, S., & Henikoff, J. G. (1992). Amino acid substitution matrices from protein blocks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(22), 10915–10919. <https://doi.org/10.1073/PNAS.89.22.10915>; WEBSITE: WEBSITE:PNAS-SITE; WGROUP: STRING: PUBLICATION
- HyperChem™, Molecular Modeling System: ©Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc. (n.d.).
- Iriarte, B. E., Miró, S. I., & Mollinedo, F. T. (2019). Manejo anestésico de histerectomía más doble anexectomía por tumor borderline de ovario izquierdo en paciente con síndrome de sensibilidad química múltiple. *Revista de La Sociedad Espanola Del Dolor*, 26(4), 243–246. <https://doi.org/10.20986/rese.2019.3705/2018>
- Jendele, L., Krivak, R., Skoda, P., Novotny, M., & Hoksza, D. (2019). PrankWeb: a web server for ligand binding site prediction and visualization. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W345–W349. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz424>
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5), 713–723. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4)
- Nogué, S., Fernández-Solá, J., Rovira, E., Montori, E., Fernández-Huerta, J. M., & Munné, P. (2007). Sensibilidad química múltiple: Análisis de 52 casos. *Medicina Clinica*, 129(3), 96–99. <https://doi.org/10.1157/13107370>
- Paredes Rizo, M. L. (2018). Sensibilidad Química Múltiple: análisis de un caso registrado en un Hospital de referencia., 64(251), 217–240.
- Pearson, W. R. (2013). An introduction to sequence similarity (“homology”) searching. *Current Protocols in Bioinformatics*, (SUPPL.42), 1–8. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0301s42>
- PEÑA, C. A. (2015). Estudio computacional de la interacción de antibióticos tipo quinolonas con su enzima blanco ADN girasa y sus implicaciones en la resistencia bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa*. *Farmacología Molecular y Bioquímica*, 116.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Pilot, B. P., Studio, D., Sciences, L., & Studio, B. D. (n.d.). BIOVIA DISCOVERY STUDIO ®.
- Rovira, E. (2010). Sensibilidad química múltiple: diferencias epidemiológicas, clínicas y pronósticas entre la de origen laboral y la de origen no laboral, 135(2), 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.12.013>
- Smith, T. F., & Waterman, M. S. (1981). Identification of common molecular subsequences. *Journal of Molecular Biology*, 147(1), 195–197. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(81\)90087-5](https://doi.org/10.1016/0022-2836(81)90087-5)
- Traidl-Hoffmann, C., Jakob, T., & Behrendt, H. (2009). Determinants of allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*, 123, 558. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.003>
- Urquiza, S., Carezzano, F., Dorflinger, K., & Alonso, y M. (2012). EXPERIENCIAS Y REFLEXIONES EN LA ENSEÑANZA DE LA HOMOLOGÍA Y HOMOPLASIA EN EL COLEGIO SECUNDARIO, 5(8), 136–145.
- Wieck, S., Olsson, O., Kümmerer, K., & Klaschka, U. (2018). Fragrance allergens in household detergents. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 97, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.06.015>
- Yi, Z., Chen, J., Yong, L., Zhou, C., Yuan, Y., & Li, Y. (2022). Determination of 19 Fragrance Allergens in Paper Household Goods by Solid-Liquid Extraction-Dispersive Liquid-Liquid Microextraction-GC-MS. *Journal of AOAC International*, 105(6), 1576–1584. <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qzac093>
- Zubeldia, J. M. et al. (2021). *El Libro De Las Enfermedades Alergicas*. Fbbva (Vol. 2).