

Empleo de Docking molecular inverso en la búsqueda de proteínas potencialmente afines a glifosato

Acosta Wilson A.¹, Gómez Alejandro W.¹, Alarcón Andres V.¹, (A. Malagón)*.¹

1. Universidad Antonio Nariño. Departamento de Bioquímica, sede Bogotá-Circunvalar
wgomez28@uan.edu.co

Resumen:

El glifosato es un herbicida organofosforado de amplio espectro. Representa el 60% del mercado mundial de herbicidas no selectivos y se utiliza para el control de malezas en cultivos, tanto en entornos agrícolas como forestales. Se ha relacionado con efectos citotóxicos y genotóxicos en mamíferos debido a la producción de metabolitos que alteran la dinámica celular. Estos metabolitos pueden interactuar con proteínas; reaccionando con cisteínas clave y lisinas en muchas proteínas in vivo, causando disfunción proteica y efectos fisiológicos posteriores. Debido a ello, es indispensable conocer los blancos específicos de estos metabolitos en mamíferos.

En este trabajo se utilizó una aproximación con docking molecular inverso en la búsqueda de blancos potenciales del glifosato y sus principales metabolitos (AMPA, PMIDA, Glioxilato) donde se realiza un acople del ligando con proteínas presentes en diferentes bases de datos en línea. Las herramientas de docking regular e inverso se efectuaron empleando servidores disponibles en línea. Se llevó a cabo la descarga de la molécula de glifosato, así como de sus metabolitos mediante la plataforma Pubchem. Y se prepararon optimizaciones geométricas usando el programa Avogadro. Se utilizaron varios servidores web dedicados a la predicción de blancos por docking inverso, entre ellos SwissTargetPrediction, SEA (Similarity ensemble approach) y MoltarPred. Luego de la predicción de blancos, se seleccionaron los que tuviesen más coincidencias entre plataformas como blancos de interés para cada molécula. Posteriormente se realizó un filtro de coincidencias para escoger blancos de interés comunes entre las cuatro moléculas, debido a la similitud estructural y metabólica que presentan. Se obtuvo un total de 2 blancos potenciales en homo sapiens, los cuales son: receptor de la hormona estimulante de tiroides (2XWT) y Prelamina-A/C (1IFR).

Mediante la plataforma SwissDock se realizó docking convencional utilizando el Glifosato, AMPA, PMIDA y Glioxilato como ligandos, para así poder ver las interacciones de estas moléculas con cada uno de los blancos potenciales previamente seleccionados. Se llevó a cabo un redocking por medio de DOCKTHOR, utilizando como referencia para la asignación de la región de unión más probable lo reportado por el servidor web ProBiS. Los resultados obtenidos fueron utilizados para seleccionar las conformaciones más similares entre los métodos de docking.

Palabras clave:

Glifosato, docking, docking molecular inverso, AMPA, Glioxilato, PMIDA.