

DOCKING MOLECULAR DE GINGIPAINA DE *Porphyromonas gingivalis* PARA OBTENER NUEVAS MOLÉCULAS CANDIDATAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS.

Claudia Patricia Hurtado González¹, Nohora Juliana Rueda Forero², Julio César Plata González³, Paola Rondón-Villarreal²

¹ Programa de Maestría en Investigación en Enfermedades Infecciosas, Universidad de Santander – UDES, Bucaramanga, Colombia.

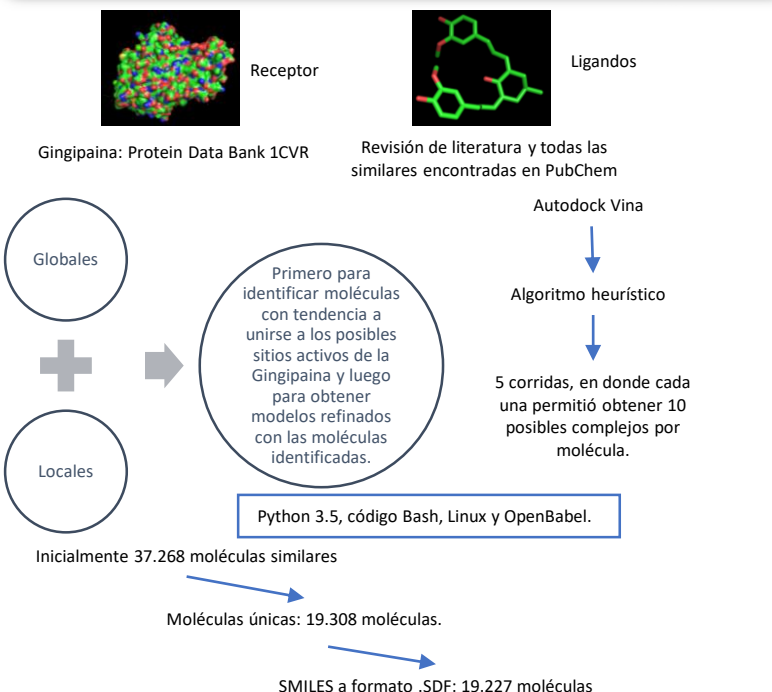
² Grupo de Investigación Biología Molecular y Biotecnología, Instituto Masira, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Santander - UDES, Bucaramanga, Santander, Colombia.

³ Posgrado de Periodoncia, Universidad Santo Tomás de Aquino - USTA, Floridablanca, Santander, Colombia

INTRODUCCIÓN

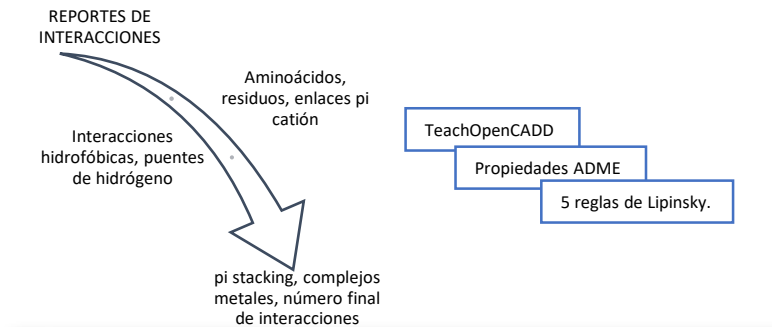
La periodontitis es una enfermedad inflamatoria de etiología infecciosa, que se produce por el acumulo de una biopelícula dental compuesta por microorganismos patógenos que colonizan el surco gingival. Se genera destrucción de los tejidos que dan el soporte a los dientes, lo que conlleva a su pérdida. [1] *Porphyromonas gingivalis* es una bacteria anaerobia gramnegativa, con un papel importante en la destrucción y progresión de la periodontitis debido a sus muchos factores de virulencia especializados. [2] Contar con adecuados agentes antimicrobianos que inhiban el desarrollo y permitan el control de la biopelícula dental es de gran importancia. El análisis molecular donde se establecen las interacciones y acoplamientos de las moléculas se utiliza en la actualidad como una herramienta importante en el desarrollo de nuevos fármacos. [3]

MATERIALES Y MÉTODOS



Para el análisis de los complejos resultantes, se utilizó el software Plip, para determinar las diferentes posibles interacciones. (50 reportes/molécula).

Para el análisis e identificación de las interacciones con las zona de interés de la proteína reportada por Singh y col en 2018, [4] la cual se reconoció como GRUPO 1: Grupo 1: SER-156, GLY-210, HIS-211, GLY-212, VAL-242, ALA-243, CYS-244, GLN-282, TYR-283, TRP-284, ALA-285, PRO-286, TYR-325 y ASP-328; se establecieron 7 grupos más. En total fueron 8 grupos los que se organizaron para establecer los resultados.



RESULTADOS

Un total de 14 artículos fueron incluidos para la selección de las moléculas reportadas, que tenían algún efecto contra Gingipaina de *P. gingivalis*, obteniéndose 40 moléculas de la revisión y en la base de datos PubChem se encuentran 34. Se tiene la información sobre el PubChem CID y el número de moléculas similares encontradas con un índice de similitud de Tanimoto ajustado al 95%.

Inicialmente 37.268 moléculas similares → Moléculas únicas: 19.308 moléculas. → SMILES a formato .SDF: 19.227 moléculas

RESULTADOS

De las 19.227 moléculas se procedió a realizar las simulaciones de Docking molecular globales con AutoDock Vina y se obtuvo el siguiente número de moléculas que interactuaron en las áreas de interés: Grupo 1: 0 moléculas, Grupo 2: 0 moléculas, Grupo 3: 19 moléculas, Grupo 4: 5 moléculas, Grupo 5: 62 moléculas, Grupo 6: 1 molécula, Grupo 7: 0 moléculas y Grupo 8: 9 moléculas.

De la misma manera, se analizaron las propiedades ADME de las 19.227 moléculas. En total fueron 9890 las que cumplieron con estas reglas, obteniendo lo siguiente: Grupo 3: 1 cumple, Grupo 4: Ninguna cumple, Grupo 5: 33 cumplen, Grupo 6: cumple y Grupo 8: 1 cumple.

De las 62 moléculas del grupo 5 seleccionadas a nivel global, 33 cumplieron las propiedades ADME y fueron seleccionadas en las simulaciones locales.

Finalmente, se realizó el filtrado de estas 33 moléculas para seleccionar las 5 con mejor valor de afinidad. La estructura de las moléculas seleccionadas se presenta en la figura 1.

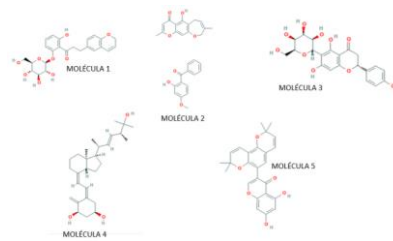


Figura 1. Estructuras químicas de moléculas candidatas.

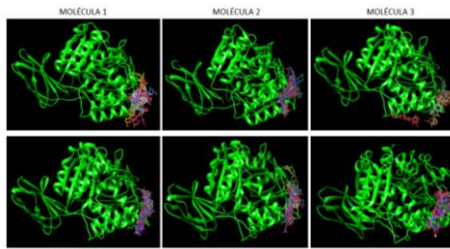


Figura 2. Complejos resultantes con las moléculas seleccionadas y la Curcumina.

La Figura 2 muestra los 50 modelos para cada molécula. Se observa que todas las moléculas se unieron a la Gingipaina en la misma área de interés. Además, se muestra cómo la Curcumina se unió en la misma área encontrándose concordancia con otros resultados, permitiendo visualizar la potencial actividad de inhibición que podrían tener estas moléculas para un modelo experimental.

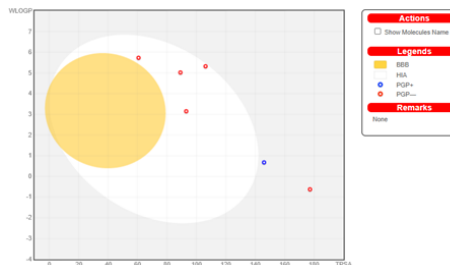


Figura 3. Análisis de BOILED-EGG de SwissADME para las moléculas candidatas y Curcumina.

DISCUSIÓN

Se realizó una búsqueda para identificar estudios donde se hayan analizado el efecto de las 5 moléculas seleccionadas inicialmente en PubChem, pero no había reporte de estudios sobre ninguna. Luego se realizó la búsqueda por Google Scholar, PubMed, Scopus, DrugBank y ZINC sin arrojar resultados específicos con los nombres de las moléculas. Se hallaron resultados con diferentes similitudes de algunas partes del nombre. Esto demuestra la importancia de hacer un modelo experimental con las moléculas seleccionadas y poder establecer su acción contra Gingipaina de *P. gingivalis*.

Al hacer el análisis de las moléculas seleccionadas con las de referencia obtenidas en la revisión de literatura, se logró establecer que una de ellas, la número cuatro, es similar a la molécula de Calcitriol (1,25-dihidroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3 o calcitriol, pureza≥97%). Las otras fueron similares a Limonianin, Neophellamuretin, Icariside I, Icariside II y Epimedeside C, los cuales son flavonoides preñados extraídos de especies de plantas de Epimedium. Sobre los efectos de estas se encuentra que los flavonoides tienen efecto inhibitorio sobre Gingipainas de manera dosis dependiente, además que Limonianin inhibe por completo el crecimiento de *P. gingivalis*. Además, se encuentra que 1,25 (OH) 2D3 no permite el crecimiento y afecta la expresión génica de *fimA*, *hagA*, *hagB*, *rgpA*, *rgpB* y *kgp* de *P. gingivalis*.

CONCLUSIONES

- En este estudio se encontraron cinco moléculas con las mejores características en cuanto a valores de afinidad, tipos de interacciones como enlaces de hidrógeno y pi-stacking e interacciones hidrofóbicas.
- Se requiere del análisis en un modelo experimental de estas para poder establecer su efecto antibacteriano contra *P. gingivalis* o inhibitorio de Gingipaina, para poder ser utilizadas como nuevos fármacos en terapia coadyuvante al tratamiento de la periodontitis.

[1] Zhang, Q., Li, Z., Wang, C., Liu, Y., Yang, Y., Bussell, S., Zhou, M., & Wang, L. (2017). A comparison of DALYs for periodontal disease in China between 1990 and 2013: insights from the 2013 global burden of disease study. *BMC Oral Health*, 17(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0356-7>
 [2] Baek KJ, Ji S, Kim YC, Choi Y. Association of the invasion ability of *Porphyromonas gingivalis* with the severity of periodontitis *Virulence* 2015; 6: 274–281.
 [3] Cui, M., Mihaly, M., Hong-Xing, Z., & Meng, X.-Y. (2011). Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
 [4] Singh, A. K., Yadav, S., Sharma, K., Firdaus, Z., Aditi, P., Neogi, K., Bansal, M., Kumar Gupta, M., Shanker, A., Singh, R. K., & Prakash, P. (2018). Quantum curcumin mediated inhibition of gingipains and mixed-biofilm of *Porphyromonas gingivalis* causing chronic periodontitis. <https://doi.org/10.1039/c8ra08435a>