

ESTUDIO *IN SILICO* DE LA INTERACCIÓN DEL PEPTIDO ANTI-OBESOGENICO CROTAMINA CON EL RECEPTOR DE PEPTIDOS TIPO GLUCAGON-1

David Meléndez-Martínez¹, Adriana Morales-Martínez¹, Francisco Sierra-Valdez², Karla Mayolo-Deloisa^{1,2}, Omar Lozano-García^{1,3}, Marco Rito-Palomares^{1,3}, Jorge Benavides^{*1,2}.

¹Tecnológico de Monterrey, Instituto de Investigación sobre Obesidad, Monterrey, N.L. C.P. 64849;

²Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Monterrey, N.L. C.P. 64849;

³Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, N.L. C.P. 64710.

david_melendez@tec.mx

Palabras clave: Crotamina, docking proteína-proteína, Receptor de péptidos tipo glucagón-1

Introducción. La obesidad es una enfermedad que afecta hasta un 75% de la población mexicana, incluyendo niños y adultos (1), y se considera un factor de riesgo para otras enfermedades metabólicas. Aunque en la actualidad existen diferentes moléculas para tratar esta enfermedad mediante la modulación del receptor de péptidos tipo glucagón-1 (GLP-1R), existe un número limitado de productos en el mercado, teniendo algunos de ellos efectos secundarios graves. Por ello, se ha optado por buscar nuevas moléculas anti-obesogénicas en productos naturales. Entre ellos, se ha demostrado que la crotamina (Ctm), un péptido del veneno de *Crotalus durissus terrificus*, tiene propiedades anti-obesogénicas mediante la promoción del pardeamiento de adipocitos blancos y la reducción de peso en modelos murinos (3). Sin embargo, se desconoce el mecanismo molecular por el cual genera estos efectos.

El objetivo de este estudio fue la caracterización *in silico* de la potencial interacción de la Ctm con GLP-1R.

Metodología. Los modelos tridimensionales de la Ctm (4GV5) y del GLP-1R (5NX2, 7RTB y 7S15) fueron obtenidos de Protein Data Bank. Estos modelos fueron preparados usando MolProbity, Modeller y Scrwlr4. El *docking* de la Ctm con la GLP-1R se realizó mediante el servidor web ClusPro. Las poses resultantes de Ctm que interactuaron con el sitio dregable del GLP-1R fueron seleccionadas para análisis subsecuentes.

Resultados. El *docking* de la crotamina con el GLP-1R resultó en 523 poses. De ellas, solo siete poses de Ctm interactuaron con el sitio dregable del GLP-1R. Las mejores tres poses tuvieron energías de interacción de -1430.2, -1454.5 y -1460.6 kcal/mol, respectivamente. En estas poses las interacciones de la Ctm con el GLP-1R son mediadas mayormente por puentes de hidrógeno e hidrofobicidad. Los residuos Lys2, Lys27, Arg31 y Trp32 (Fig. 1) en la crotamina son relevantes para la interacción con el sitio dregable del GLP-1R, como es descrito para el canal iónico Kv (4). Adicionalmente, se observó que los residuos His5,

Phe12, Ile17, Phe25, Arg33 y Trp34 mediaron la interacción de la crotamina con el GLP-1R.

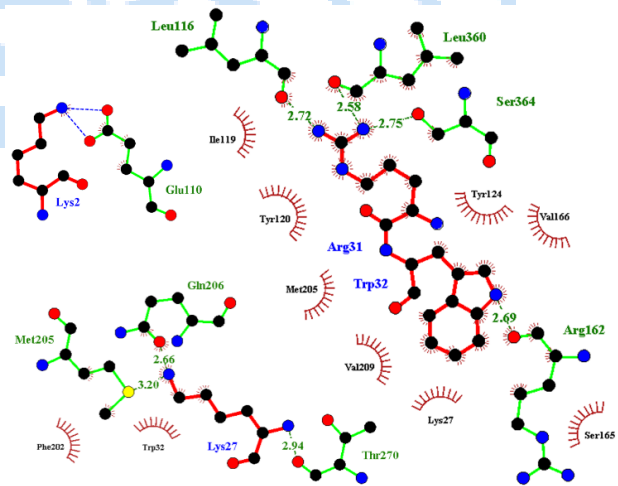


Fig. 1. Diagrama de interacciones 2D de la crotamina (rojo) con el GLP-1R (Verde). Interacciones de puentes de hidrógeno (Verde), puentes salinos (azul) e hidrofobicidad (marrón). La distancia de los enlaces está en Ångströms (Å).

Conclusiones. El análisis *in silico* demostró que la Ctm tiene afinidad por el GLP-1R. Esto sugiere que la crotamina podría generar su efecto anti-obesogénico, al menos parcialmente, mediante la modulación de este receptor.

Agradecimiento. Este trabajo fue financiado por el programa de Ciencia de Frontera 2023 (CF-2023-I-2019) de CONACYT y el Challenge-Based Research Funding Program 2022 (I002-IOR002-C6-T2-E), Tecnológico de Monterrey.

Bibliografía.

1. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, et al. (2022). Instituto Nacional de Salud Pública.
2. Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, et al. (2022). *Signal Transduct Target Ther*, 7(1), 298.
3. Marinovic MP, Campeiro JD, Lima SC, Rocha AL, et al. (2018). *Sci Rep*. 8(1), 5057.
4. Peigneur S, Orts DJ, Prieto da Silva AR, Oguiura N, et al. (2012). *Mol Pharmacol*. 82(1), 90–96.