



**UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**



Análisis computacional de la energía libre de unión por acoplamiento molecular de  
fármacos con potencial inhibitorio de la enzima tiamina fosfato sintasa de  
*Streptococcus pneumoniae*

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN **BIOLOGÍA**

**AUTOR:**

Bach. Sánchez Rojas, Guido Michael

**ASESOR:**

M.Sc. Suclupe Farro, Erick Giancarlo

**LAMBAYEQUE, PERÚ**

**2024**

**UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**



Análisis computacional de la energía libre de unión por acoplamiento molecular de fármacos con potencial inhibitorio de la enzima tiamina fosfato sintasa de *Streptococcus pneumoniae*

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN **BIOLOGÍA**

**APROBADA POR:**

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza  
**PRESIDENTA**

Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín  
**SECRETARIO**

MSc. Adela Jaramillo Llontop  
**VOCAL**

MSc. Erick Giancarlo Suclupe Farro  
**ASESOR**

**LAMBAYEQUE, PERÚ  
2024**

## **DEDICATORIA**

A la memoria imborrable de mis queridos padres, cuyo amor y sacrificio han sido mi guía constante a lo largo de mi vida. A mi valiente hermana, mi compañera incondicional en las alegrías y desafíos de la vida, quien ha sido una fuente constante de inspiración. A Dios, quien ha sido mi roca, mi fortaleza, y la luz que ha iluminado mi camino en cada paso. A ellos, mi gratitud eterna y mi compromiso.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a Erick Suclupe, mi asesor y amigo, por su inquebrantable apoyo durante un periodo difícil de mi vida. A pesar de enfrentar desafíos personales y lidiar con motivos depresivos que me llevaron a considerar abandonar la investigación, Erick se destacó como un guía excepcional.

Su insistencia en que continuara y concluyera la investigación fue crucial para mi perseverancia. La comprensión, paciencia y aliento que recibí de él no solo influyeron en mi trayectoria académica, sino que también tuvieron un impacto positivo en mi bienestar emocional.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
ABSTRACT.....	2
I. INTRODUCCIÓN.....	3
II. JUSTIFICACIÓN.....	6
III. MARCO TEÓRICO .....	7
3.1 Antecedentes .....	7
3.2 Base Teórica.....	9
3.2.1 Género Streptococcus y Neumonía.....	9
3.2.2 Importancia de la Tiamina y la Enzima Tiamina Fosfato Sintasa .....	10
3.2.3 Análisis Computacionales.....	11
3.2.4 Antibióticos.....	11
3.3 Definición de Términos – Variables .....	12
IV. DISEÑO METODOLÓGICO.....	13
4.1 Tipo de Investigación .....	13
4.2 Población y muestra .....	13
4.2.1 Población.....	13
4.2.2 Muestra .....	13
4.3 Métodos, técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos.....	14
4.3.1 Técnica .....	14
4.3.2 Instrumentos.....	14
4.4 Metodología.....	15
4.4.1 Estructura tridimensional de la enzima tiamina fosfato sintasa .....	15
4.4.2 Identificación de ligandos orgánicos de la base de datos Zinc y PubChem .....	16
4.4.3 Acoplamiento molecular en AutoDock Vina .....	17
V. RESULTADOS.....	20
5.1 Estructura de la Enzima Tiamina Fosfato Sintasa predicha por AlphaFold2 ..	20
5.2 Identificación de Ligandos Orgánicos con Potencial Inhibitorio sobre Tiamina Fosfato Sintasa desde ZINC15 y PubChem.....	21
5.3 Análisis Comparativo de la Interacción Enzima-Ligando a través del Acoplamiento Molecular en AutoDock Vina .....	21
5.3.1 Estructuras cristalinas comparadas.....	21
5.3.2 Sitio activo de la enzima modelada.....	25
5.3.3 Superposición y Preparación de estructura AFC94415 para el acoplamiento molecular (propuesto por el autor) .....	26
5.3.4 Acoplamiento molecular con AutoDock Vina.....	26
VI. DISCUSIÓN.....	27
VII. CONCLUSIONES .....	30

<b>VIII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>IX. REFERENCIAS .....</b>	<b>32</b>
<b>X. ANEXOS.....</b>	<b>41</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquema de filtrado y selección de ligandos a partir de las bases de datos Zinc15 y PubChem .....	15
<b>Figura 2.</b> Homodímero de la estructura AFC94415 predicha por AF2. Gráfico con 3 representaciones de color: rojo, para hélice alfa; amarillo, para láminas beta; verde, para regiones de desorden .....	19
<b>Figura 3.</b> A) Monómero de enzima 1G6C, mostrado los ligandos. B) Sitio activo, mostrando los sustratos: tiazol, pirimidina, fosfato y el ion magnesio .....	22
<b>Figura 4.</b> A) Enzima 2TPS, cadena B de, mostrado los ligandos. B) Sitio activo, mostrando los ligandos TPS, POP y MG .....	23
<b>Figura 5.</b> Comparación estructural entre la enzima cristalizada 1G6C y la estructura modelada por AF2 AFC94415. En naranja: estructura de la cadena B de la enzima 1G6C y en azul: estructura modelada AFC94415 .....	24
<b>Figura 6.</b> Sitio activo de la enzima predicha AFC94415, con los residuos que lo conforman .....	25

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Matriz de identidad porcentual (%) entre secuencias de aminoácidos de la enzima tiamina fosfato sintasa de especies bacterianas en el PDB .....	21
---	----

## RESUMEN

La bacteria *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) causa infecciones graves a nivel mundial. Su resistencia a los antibióticos destaca la capacidad de sus mecanismos de resistencia y subraya la necesidad de encontrar nuevas formas de combatirla y de seleccionar alternativas más efectivas para su tratamiento. El objetivo del presente estudio fue analizar la energía libre de unión por acoplamiento molecular de fármacos con capacidad inhibitoria de la enzima tiamina fosfato sintasa de *Sp*. La investigación fue de naturaleza descriptiva. La metodología usada fue la detección virtual y el acoplamiento molecular, haciendo uso de programas bioinformáticos de código abierto y de acceso libre, como LiSiCa, AlphaFold2 y AutoDock Vina. Los datos utilizados fueron la secuencia de aminoácidos de la enzima tiamina fosfato sintasa de la bacteria *Sp* cepa 556; fármacos de las bases de datos en línea, ZINC15 (Fármacos aprobados en el mundo) y PubChem (Drogas y medicamentos); Enzimas de tiamina fosfato sintasa cristalizadas de *B. subtilis*. Los resultados obtenidos del acoplamiento molecular, identificaron compuestos como el Bindarit, el fosfato cíclico de adenosina, la Benfotiamina, la Fludura, el monofosfato de adenosina y el fosfato de triciribina, los cuales exhibieron las energías de afinidad más bajas en comparación con sus ligandos naturales correspondientes. Estos hallazgos sugieren una alta probabilidad teórica de que sea factible inhibir la actividad enzimática y reducir la proliferación bacteriana. Se enfatiza la necesidad de validación con técnicas experimentales. Se sugiere evaluar *in vitro* e *in vivo* la eficacia del Bindarit como inhibidor de la enzima tiamina fosfato sintasa, estableciendo así su potencial terapéutico.

*Palabras clave:* *Streptococcus pneumoniae*, resistencia bacteriana, inhibidores, LiSiCa, AlphaFold2, AutoDock Vina, acoplamiento molecular, detección virtual, ZINC, PubChem, energía de unión.



## ABSTRACT

The bacterium *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) causes severe infections worldwide. Its antibiotic resistance highlights the capability of its resistance mechanisms and underscores the need to find new ways to combat it and select more effective alternatives for its treatment. The aim of this study was to analyze the free energy of binding through molecular docking of drugs with inhibitory potential against the thiamine phosphate synthase enzyme of *Sp*. The research was descriptive in nature. The methodology used involved virtual screening and molecular docking, utilizing open-source and freely accessible bioinformatics programs such as LiSiCa, AlphaFold2, and AutoDock Vina. The data utilized included the amino acid sequence of the thiamine phosphate synthase enzyme from *Sp* strain 556; drugs from online databases, ZINC15 (World-approved drugs) and PubChem (Drugs and medications); and crystallized thiamine phosphate synthase enzymes from *B. subtilis*. The results obtained from molecular docking identified compounds such as Bindarit, cyclic adenosine phosphate, Benfotiamine, Fludura, adenosine monophosphate, and tricitabine phosphate, which exhibited the lowest affinity energies compared to their corresponding natural ligands. These findings suggest a high theoretical probability of inhibiting enzymatic activity and reducing bacterial proliferation. The need for validation with experimental techniques is emphasized. It is suggested to evaluate the *in vitro* and *in vivo* efficacy of Bindarit as a thiamine phosphate synthase inhibitor, thereby establishing its therapeutic potential.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, bacterial resistance, inhibitors, LiSiCa, AlphaFold2, AutoDock Vina, molecular docking, virtual screening, ZINC, PubChem, binding energy.

## I. INTRODUCCIÓN

En 2019, la creciente resistencia de *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) a los antibióticos situó a esta bacteria entre los cinco patógenos más resistentes a nivel global (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Responsable de enfermedades graves como otitis media, meningitis, neumonía y septicemia (Guan et al., 2020), su alta incidencia mundial genera una preocupación constante, afectando tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo (OMS, 2018).

La resistencia a los antibióticos, resultado del uso irresponsable de medicamentos y procesos adaptativos impulsados por genes, se propaga horizontal y verticalmente, limitando la eficacia de los tratamientos actuales (Walsh y Wencewicz, 2014; Munita y Arias, 2016; Nelson y Cox, 2018). La persistencia de estos mecanismos resalta la capacidad de adaptabilidad y velocidad de respuesta de las bacterias al nuevo ambiente en que se pueden encontrar (Utili, 2001).

A pesar del desarrollo y aplicación de las vacunas antineumocócicas, la neumonía persiste como un problema de salud global. En el 2015, se estima que causó el 15% de las muertes de niños menores de 5 años, llegando a tener una cifra alarmante de 920,136 decesos para ese mismo año (OMS, 2021). En Perú, la neumonía bacteriana sigue siendo la principal causa de mortalidad registrada en los últimos 30 años, con serotipos específicos, como *Sp*. 19A, 6C, 19F y 15, destacando en la patogénesis (Vásquez Ludeña, 2022).

Se han realizado esfuerzos para validar nuevas moléculas con propiedades reguladoras, inhibitorias y/o antibióticas, enfocándose en cinco vías antibacterianas (Barra et al., 2020; Walsh y Wencewicz, 2014). En la búsqueda de nuevas vías o rutas de regulación y/o inhibición se han propuesto destinos metabólicos con rutas de síntesis de compuestos bioquímicos propios de bacterias. La peculiaridad de las vías bioquímicas en bacterias apropiadamente referido para *Streptococcus pneumoniae*, es que se sugieren objetivos farmacológicos de carácter específicos, es así como la biosíntesis de tiamina monofosfato, crucial para su metabolismo y síntesis de la vitamina B1 (tiamina), esta vía se convierte en un blanco potencial para fármacos con potencial inhibitorio (Singh et al., 2007).

El acceso a vastas bases de datos biológicos ha potenciado herramientas computacionales como AlphaFold2 y LiSiCa, utilizando aprendizaje profundo para predecir estructuras proteicas y realizar selecciones virtuales de ligandos. Estas herramientas, como parte del enfoque descriptivo y observacional, pasa a formar en las investigaciones de vatacrer experimental las que contribuyen al descubrimiento de sustancias con potencial antibiótico (Jumper et al., 2021; Dilip et al., 2016; Lešnik et al., 2015).

Mediante el uso de una de la tecnicas clave mas empleadas para entender de manera teorica la forma de union esta el acoplamiento molecular, permite predecir y calcular computacionalmente la posición más favorable de interacción entre un ligando y un blanco (usualmente proteico), ademas, esa tecnica permite conocer la estabilidad molecular entre macromoleculas y la identificación de compuestos organicos con actividad biológica, esta tecnica usa calculos de energía libre de union en valores negativos, siguiendo los principios de la segunda ley de la termodinamica donde se predice si la reaccion es expontanea (Eberhardt et al., 2021).

Los programas bioinformaticos destinados a estudios de acoplamiento molecular usan calculos de energía libre; AutoDock Vina, forma es uno de tantos software que permiten realizar este tipo de calculos, uno de los calculos mas resaltantes esta en funcion de puntuación con valores negativos de la energía libre, para la interpretacion de los resultados se evalúa la eficacia en la union de compuestos en estudio (Eberhardt et al., 2021; Kitchen et al., 2004; Prieto-Martínez et al., 2018), este programa de codigo abierto ya ha sido validado en numerosos estudios previos, donde se evaluo la interaccion de farmacos destinados a la obesidad Lorcaserina, Fentermina, Liraglutina con proteínas para reposicionamiento en actividad farmacológica (Lanchero Barrios, 2016)

Este estudio se centra en identificar fármacos potenciales mediante técnicas *in silico*, como el cribado y el acoplamiento molecular, utilizando bases de datos farmacológicas clave como ZINC15 y PubChem. Ambas plataformas, de acceso gratuito, ofrecen recursos valiosos para la investigación en química y biología (Irwin et al., 2020; Kim et al., 2023).

A pesar de la importancia de la enzima tiamina fosfato sintasa de *Sp*, su estructura tridimensional aún no se ha resuelto experimentalmente. Este trabajo se basa en la búsqueda y validación previa de la secuencia de aminoácidos, sugiriendo la necesidad de un modelo tridimensional (Altschul et al., 1990; Barra et al., 2020).

Así, se plantea la formulación del problema: ¿Qué fármacos tendrán la menor energía libre de unión mediante acoplamiento molecular en la enzima tiamina fosfato sintasa de *Streptococcus pneumoniae* ST556? Con el objetivo general de analizar la energía libre de unión por acoplamiento molecular de fármacos con capacidad inhibitoria de la enzima tiamina fosfato sintasa de *Sp* y como objetivos específicos: *i)* Determinar la estructura tridimensional de la enzima tiamina fosfato sintasa de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, con la herramienta en línea AlphaFold2; *ii)* Identificar ligandos orgánicos de la base de datos Zinc y PubChem con capacidad de inhibición de la enzima tiamina fosfato sintasa de *Streptococcus pneumoniae* y, *iii)* Comparar la interacción enzima-ligando por acoplamiento molecular en AutoDock Vina.

## II. JUSTIFICACIÓN

Se analizará la energía libre de unión por acoplamiento molecular de fármacos con capacidad inhibitoria de la enzima tiamina fosfato sintasa de la bacteria *Sp* cepa 556. Esta enzima es esencial para la síntesis de tiamina monofosfato en la bacteria, por lo que su inhibición podría representar una estrategia terapéutica eficaz para combatir infecciones causadas por esta bacteria. (Begley et al., 1999; Du et al., 2011)

Para lograr este objetivo, se utilizará la herramienta computacional de código abierto AlphaFold2 para determinar la estructura tridimensional de la enzima tiamina fosfato sintasa de *Sp* (Jumper et al., 2021; Mirdita et al., 2022). Posteriormente, se identificarán ligandos orgánicos de la base de datos Zinc y PubChem con potencial farmacológico. (Irwin et al., 2020; Kim et al., 2023; Sterling y Irwin, 2015)

El potencial de este proyecto radica en la posibilidad de identificar y reutilizar (en inglés: me-too) fármacos inhibidores para la enzima tiamina fosfato sintasa de *Sp*, lo que podría representar una excelente alternativa terapéutica efectiva adecuada para combatir infecciones causadas por esta bacteria (Barra et al., 2020; Du et al., 2011). Además, la metodología utilizada en este proyecto es novedosa y se apoya en herramientas computacionales de última generación, lo que aumenta la veracidad y la eficiencia del análisis. (Nelson y Cox, 2018)

El impacto que genera este tipo de trabajos está en los resultados que podrían tener y sus implicaciones significativas en el tratamiento de infecciones causadas por *Sp*. Además, la metodología utilizada en este estudio podría ser aplicada en el análisis de otras enzimas y fármacos, lo que podría llevar a la identificación de nuevas estrategias terapéuticas para diversas enfermedades. (Huang, et al. 2020) Al punto de simplemente dar una revalidación a las funciones terapéuticas de los fármacos ya existentes y aprobados por la comisión internacional de drogas y alimentos - FDA

### III. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Antecedentes

Sosa Delgado et al., en su estudio de 2020, destacaron que las infecciones por *Sp* son una importante causa de mortalidad en niños menores de cinco años. A pesar del éxito de las vacunas actuales contra varios serotipos, la dinámica epidemiológica revela la aparición de serotipos no vacunales, como el 12F. En Latinoamérica, la vacuna PCV13 ha demostrado eficacia; sin embargo, la introducción de vacunas conjugadas ha desencadenado la enfermedad de reemplazo con la circulación de serotipos no cubiertos. Este escenario motiva nuestra investigación, centrada en el análisis computacional de la energía libre de unión por acoplamiento molecular de fármacos con potencial inhibitorio de la enzima tiamina fosfato sintasa de *S. pneumoniae*, con el propósito de contribuir al desarrollo de terapias más efectivas ante la evolución epidemiológica y la resistencia emergente.

Lanchero Barrios, en su estudio del 2016, aborda la problemática global de la obesidad y destaca la escasa disponibilidad de tratamientos farmacológicos. Enfocándose en el diseño de fármacos asistido por computadora (DiFAC) y el reposicionamiento de fármacos, se dirige hacia la lipasa pancreática (LP) como una diana terapéutica clave. La metodología empleada se basa en un cribado virtual *in silico*, utilizando Autodock 4.2, AutoDock Vina 1.1.2 y Dock6 v6.7. Al finalizar, se identificaron tres potenciales inhibidores de la LP: neviranolol, vemurafenib y etexilato de dabigatran. Este hallazgo constituye un aporte significativo al conocimiento y reposicionamiento de fármacos para tratar la obesidad. El estudio no solo utiliza métodos *in silico* avanzados, sino que también revela posibles tratamientos novedosos, sugiriendo una prometedora dirección en el desarrollo farmacológico para abordar la obesidad.

Guan et al., 2020, enfocaron sus estudios a los mecanismos de unión del ácido clorogénico a la neuraminidasa en el tratamiento de enfermedades causadas por *Sp*. Se destacó al ácido clorogénico por su capacidad antivírica y antibacteriana, incluyendo la inhibición de *Sp*. En este estudio, utilizando acoplamiento molecular y simulaciones moleculares, se obtuvo que los cálculos de energía de unión respaldaron un fuerte potencial de inhibición. Esto proporciona una base teórica valiosa para comprender el mecanismo de inhibición de la neuraminidasa de *Sp* ofreciendo perspectivas importantes para el desarrollo de nuevos inhibidores.

Zlitni et al. (2013) presentó un enfoque para la identificación de compuestos antibacterianos. El estudio se centró en el análisis de las respuestas metabólicas de la bacteria bajo condiciones de limitación de nutrientes con el fin de medir la actividad metabólica y descubrir los compuestos que la inhiben, lo que llevó a la supresión de la proliferación bacteriana. En general los resultados de estudio sugieren que la supresión metabólica puede ser una estrategia efectiva para identificar compuestos antibacterianos y que los compuestos identificados pueden ser utilizados para combatir la resistencia a los antibióticos.

Singh et al., (2007), identificaron posibles blancos terapéuticos para el diseño de nuevos fármacos contra *Sp* utilizando una aproximación *in silico* (descritos en base teórica). Los resultados del estudio revelan una serie de rutas metabólicas esenciales para la supervivencia de la bacteria, y sugieren diversas enzimas que podrían ser objetivos terapéuticos promisorios. Entre ellas la ruta metabólica de la tiamina.

Begley et al., (1999), identificaron las enzimas relacionadas y los genes implicados en la biosíntesis, recuperación y transporte de la tiamina. A través de técnicas de mutaciones de pérdida de función que dan como resultado una auxotrofia o requerimientos nutricionales aumentados se pudo conocer su origen en la expresión de 12 genes. Los cuales sólo uno de ellos, la tiamina fosfato sintasa expresada por el gen *thiE*, tienen como función la unión del tiazol y la pirimidina, para formar fosfato de tiamina.

En Barra et al., (2020), enfocaron su investigación, en la identificación de vías metabólicas esenciales como una estrategia para combatir la resistencia a los antibióticos. El estudio utiliza técnicas de análisis de vías metabólicas y de genómica comparativa, para identificar enzimas esenciales en la síntesis de metabolitos vitales para las bacterias. En particular, el estudio destaca la importancia de las enzimas *thiD* y *thiE* en la biosíntesis *de novo* de la tiamina. Estos hallazgos refuerzan la relevancia de dirigir esfuerzos terapéuticos hacia estas enzimas.

Eskandari (2022), buscó identificar fármacos reutilizables (me-too) para tratar COVID-19 mediante detección *in silico*, acoplamiento molecular y simulación de dinámica molecular de la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro) y el dominio de unión al receptor de la proteína pico (RBD-S). Donde detalla metodología clave para el uso en el reposicionamiento de fármacos, por lo que para este estudio *in silico* proporciona información detallada sobre los métodos y

técnicas utilizados en la investigación, fortaleciendo la base metodológica para investigaciones similares.

Jumper et al., (2021), describieron el desarrollo de AlphaFold, un modelo de aprendizaje profundo que utiliza técnicas de optimización para predecir con alta precisión la estructura tridimensional de las proteínas a partir de su secuencia de aminoácidos. Con la que obtuvo cientos de estructuras proteicas modeladas, que al ser comparadas con las estructuras cristalográficas tienen un aproximado del 99% de similaridad en el plegamiento. Este avance tecnológico en la predicción de estructuras proteicas permite desarrollar el primer objetivo secundario de esta investigación.

Lešnik et al., (2015), presentó el desarrollo de una extensión para la herramienta de visualización de estructuras tridimensionales PyMOL llamada LiSiCa que utiliza algoritmos de selección de ligandos basados en similitud según Tanimoto. Se puede aplicar para la identificación de compuestos activos contra una amplia variedad de dianas terapéuticas. Este software será de gran utilidad en el tamizaje de extensas bibliotecas de fármacos y en la selección de potenciales compuestos con propiedades inhibitorias para la enzima de estudio.

Hassan et al., (2021), se centraron en el acoplamiento molecular de la alfa enolasa en la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, para identificar posibles candidatos prometedores para reducir la unión al plasminógeno como componente profibrinolítico que inicia la actividad proteolítica, la invasión y la progresión en humanos. Se utilizó el diseño de fármacos asistido por computadora para identificar las interacciones de unión antagónicas entre el ligando (inhibidor) y el receptor (proteína), en función de sus afinidades de unión, puntuación de energía y farmacocinética.

## **3.2 Base Teórica**

### **3.2.1 Género *Streptococcus* y Neumonía**

La bacteria *Sp* es un coco lanceolado, Gram positivo, dispuestos entre sí por pares. Presenta una cápsula como característica estructural distintiva, en la superficie se hallan polímeros de polisacáridos de alto peso molecular que le aporta virulencia. Se conocen más de 90 serotipos, debido a la composición única de cada cápsula. (Sosa Delgado et al., 2020) Además, un grupo de



estas bacterias presentan proteínas fijadoras de colina que permite la capacidad de adherencia a las células epiteliales para el posterior ataque de las neumolisinas y neuraminidasas. (Correa et al., 2018)

La bacteria *Sp* puede ser causante de enfermedades neumocócicas invasivas y no invasivas. Se pueden hallar en la sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, etc., y está asociado con procesos clínicos generalmente severos como bacteriémica, empiema, meningitis, neumonía, septicemia, etc. El proceso de infección comienza por la colonización nasofaríngea, donde dependiendo de la edad, estación y otros factores, se pueden transmitir de una persona a otra por contacto directo o por microaerosoles producidos al estornudar o toser. (Correa et al., 2018)

Una afección común de la bacteria *Sp* es la neumonía, que afecta principalmente a niños y ancianos. Favorecen su propagación mediante el hacinamiento de personas contagiadas, las enfermedades crónicas y las infecciones respiratorias víricas. Además, hay factores predisponentes que se asocian con infecciones frecuentes y graves, estos son: la asplenia, el alcoholismo, la diabetes mellitus, enfermedades renales y algunos cánceres. (Ryan et al., 2010).

### **3.2.2 Importancia de la Tiamina y la Enzima Tiamina Fosfato Sintasa**

Las vitaminas son cofactores de vital importancia en el metabolismo de numerosas vías metabólicas. La tiamina está ligada en el metabolismo de los carbohidratos, donde se afecta directamente a enzimas como: piruvato oxidasa y deshidrogenasa, transcetolasas, cetoácidos descarboxilasas y deshidrogenasas, y el acetolato sintasa. La tiamina es sintetizada por plantas, hongos y bacterias, pero no por los humanos, lo que favorece el desarrollo de fármacos específicos con efectos secundarios reducidos. (Barra et al., 2020; Begley et al., 1999; Chiu et al., 1999)

La tiamina fosfato sintasa pertenece a la familia de las transferasas. Transfieren grupos arilo o alquilo distintos de los grupos metilo, y cataliza la penúltima reacción de la biosíntesis de novo de la tiamina, condensando el monofosfato de 4 metil 5 (beta-hidroxi)etil tiazol, pirofosfato de 2 metil 4 amino 5 hidroximetil pirimidina y 2 protones de hidrógeno para formar: dióxido de carbono, tiamina monofosfato y un ion difosfato. (The UniProt Consortium, 2020). La enzima homodimérica tiamina fosfato sintasa (EC 2.5.1.3) es una proteína alfa/beta con un pliegue de triosafosfato isomerasa (barril TIM), de dimensiones  $45 \times 45 \times 35 \text{ \AA}$ .

El monómero tiene un núcleo de ocho hélices y ocho hebras paralelas inclinadas aproximadamente  $45^\circ$  desde el eje del barril. Adicional al barril, presenta 2 hélices, donde la primera atraviesa la entrada del barril N-terminal, y la segunda se gira entre la última hebra y la última hélice. Su sitio activo está presente en un bolsillo rodeado principalmente por regiones de bucle, los residuos 59-67 (bucle A), 109-114 (bucle B) y 151-168 (bucle C). La enzima presenta un sitio de unión del catión  $Mg^{+2}$ , en el borde del sitio activo, está en contacto con el solvente y a su vez es coordinado octaédricamente por dos cadenas laterales de aspartato ASP93 y ASP112. (Chiu et al., 1999)

### **3.2.3 Análisis Computacionales**

La bioinformática está presente en el estudio de proteínas codificadas de genes, con una enorme cantidad de datos biológicos, y está asociada a disciplinas como la biología, bioquímica, matemáticas y desarrollo de softwares. (Sáenz-Suárez et al., 2011). Desarrollando algoritmos, que predicen el comportamiento bioquímico de genes y proteínas, facilitando el estudio profundo de sus funciones. (Hughes y Maloy, 2013; Jumper et al., 2021; Roldán Martínez, 2015). Además, el desarrollo de simulaciones de acoplamiento molecular, el cual forma un complejo estable entre la proteína diana y una molécula pequeña (sustrato), da resultados que permiten comparar y seleccionar la mejor interacción entre los ligandos en base a la energía libre de unión. (Kitchen et al., 2004)

### **3.2.4 Antibióticos**

Son sustancias químicas que se utilizan para prevenir, tratar o curar enfermedades. Los fármacos pueden ser sintéticos o naturales, y actúan sobre el cuerpo de diferentes maneras, como inhibiendo o activando una enzima o receptor específico, o afectando la señalización celular. Los fármacos se utilizan comúnmente en la medicina para tratar enfermedades y mejorar la salud de las personas.

Los objetivos en los que se enfocan los fármacos comerciales son cinco y éstos afectan un aspecto vital de la bacteria: inhibir el desarrollo de la pared celular, afectar la biosíntesis de los ribosomas, interrumpir la replicación y la transcripción de los ácidos nucleicos, bloquear la ruta biosintética del folato y afectar la integridad de la membrana bacteriana. (Barra et al., 2020)

### 3.3 Definición de Términos – Variables

**Acoplamiento molecular:** Es un proceso computacional que tiene como objetivo predecir la unión no covalente entre una molécula pequeña (ligando) y una macromolécula (receptor) o la unión de dos macromoléculas. Este procedimiento utiliza estructuras moleculares separadas obtenidas mediante simulaciones de dinámica molecular o modelos de homología. La finalidad principal es anticipar la afinidad de unión y las conformaciones resultantes de las moléculas unidas. Este enfoque es esencial en la predicción de interacciones moleculares. (Trott y Olson, 2010)

**Auxotrofia:** Se refiere a la incapacidad de un organismo para sintetizar un compuesto esencial para su crecimiento y supervivencia. Los organismos auxótrofos deben obtener estos compuestos esenciales por medios endógenos o exógenos. (Begley et al., 1999)

**Energía de unión:** Se refiere a la energía requerida para unir dos moléculas o partículas. En el contexto de la química, la energía de unión es importante para entender las interacciones entre moléculas y cómo estas interacciones pueden ser utilizadas para controlar la reactividad química y la estabilidad de los sistemas. (Iwasa y Marshall, 2019; Nelson y Cox, 2018)

**Enzima:** Es una proteína que cataliza o acelera una reacción química en un organismo vivo, a través de un complejo llamado enzima-sustrato. Aquella parte de la molécula de la enzima que está directamente involucrada en la unión del sustrato se denomina sitio activo. El sitio activo y el sustrato(s) tienen formas complementarias, en donde la energía libre de unión permite el equilibrio o la reacción enzimática, lo que da un alto grado de precisión y eficiencia. (Iwasa y Marshall, 2019)

**Inhibición enzimática:** Se refiere al proceso de disminuir o bloquear una actividad biológica o química en un sistema. En el contexto de la biología, la inhibición puede ser utilizada para controlar la actividad de enzimas, células o sistemas biológicos más complejos. La inhibición puede ser reversible o irreversible y puede ser utilizada como una estrategia terapéutica para tratar enfermedades. (Iwasa y Marshall, 2019; Nelson y Cox, 2018)

**Las bases de datos:** Son colecciones organizadas que contienen información sobre la estructura química, las propiedades físicas y químicas, los efectos biológicos, la toxicidad y otras características relevantes de los compuestos. (Nelson y Cox, 2018)

## IV. DISEÑO METODOLÓGICO

### 4.1 Tipo de Investigación

Descriptiva – Observacional (Eskandari 2022; Guan et al., 2020).

### 4.2 Población y muestra

#### 4.2.1 Población

- *Streptococcus pneumoniae* ST556, ingresado en el GenBank CP003357.2 (para más detalles ingresar al enlace: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/CP003357.2>)
- Base de datos ZINC15. (más detalles, ingresar al enlace: <https://zinc15.docking.org/>)
- Base de datos de PubChem (más detalles, ingresar al enlace: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

#### 4.2.2 Muestra

- Secuencia de aminoácidos de la enzima tiamina fosfato sintasa de la bacteria *Streptococcus pneumoniae* ST556 (Li et al., 2012)  
Gen: thiE  
EC\_number: 2.5.1.3  
Id de proteína: AFC94415.1  
Número de aminoácidos: 209  
Secuencia de aminoácidos:  
“MFHKELLKLYFICGTTTCQGKNLYTVVEEALKGGITLQFREKGEGALEGLEKL  
ELAIQIKELCKKYNVPFIVNDDIDLAMEIDADGVHVGQDDIGVDEIRKLMPDKIIG  
LSIRNEEEFQQSKVEYVDYVGVGPVFDTSKDDAGGAIGYEGLELMRKLLPQMP  
LVAIGGIQTKHIKDIIKTNDGVSIISAISYAKNIEKTVREMSEQ”
- Fármacos aprobados en las principales jurisdicciones, incluida la FDA, disponibles en la base de datos ZINC15. (archivo en formato MOL2, en enlace: [https://drive.google.com/file/d/19ZcphFuCpja2bNCAHBZ8phvzsx2zr7IV/view?usp=drive\\_link](https://drive.google.com/file/d/19ZcphFuCpja2bNCAHBZ8phvzsx2zr7IV/view?usp=drive_link)) (Irwin et al., 2020; Sterling y Irwin, 2015)

- 5903 fármacos con estructura de tres dimensiones, hasta 01-05-2023
- Drogas y medicamentos de la base de datos de PubChem (archivo en formato MOL2, en enlace: [https://drive.google.com/file/d/19blhc\\_-8HqPvHlaLibVuIy\\_ijMMihOKo/view?usp=drive\\_link](https://drive.google.com/file/d/19blhc_-8HqPvHlaLibVuIy_ijMMihOKo/view?usp=drive_link)) (Kim et al., 2023)
- 9801 fármacos con estructura de tres dimensiones, hasta 01-05-2023
- Ligandos de referencia: Tiamina monofosfato (CID: 1131), pirimidina (CID: 217) y tiazol (CID: 25245616) (Hazra et al., 2011).

### 4.3 Métodos, técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos

#### 4.3.1 Técnica

Análisis bioinformáticos, cribado virtual y acoplamiento molecular. (referencias de todos los instrumentos)

#### 4.3.2 Instrumentos

- Computadora Windows 10 Pro, versión 22H2, Intel(R) Core (TM) i7, 8 Gb de RAM y conexión a internet con una velocidad de carga de 100Mb/s y disco duro externo de 2Gb.
- Softwares bioinformáticos de código abierto y de uso libre: (enlaces en Anexo 1 y Anexo 2)
  - AutoDock VINA v. 1.2.3 (Eberhardt et al., 2021; Trott y Olson, 2010)
  - AutoDockTools versión 1.5.7 (Sanner, 1999)
  - AutoDock Flexible Receptor (ADFR) versión 1.1rc1 (Ravindranath et al., 2015)
  - AlphaFold Colab (Jumper et al., 2021)
  - BLASTp (Altschul et al., 1990)
  - Clustal Omega (Multiple Sequence Alignment) (Madeira et al., 2022)
  - DoGSite3 (Graef et al., 2023; Volkamer et al., 2012; Volkamer et al., 2010)
  - PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) (Adasme et al., 2021)
  - PyMOL versión 2.5.5 (Schrödinger, 2023)
  - UCSF Chimera version 1.17.1 (Pettersen et al., 2004)

- Extensión LiSiCA GUI (Dilip et al., 2016; Lešnik et al., 2015)
- Open Babel 2.3 (O'Boyle et al., 2011)
- YASARA Minimization Server (Krieger et al., 2009)

#### 4.4 Metodología

Se tendrá como base el protocolo de cribado virtual de las bases de datos farmacológicos de Dilip et al., (2016) y Lešnik et al., (2015); el protocolo de Mirdita et al., (2022), la predicción de la enzima de estudio; el protocolo de acoplamiento molecular con la suite de AutoDock de Forli et al., (2016). Se adaptará el uso de AutoDock Vina 1.2.3 (Eberhardt et al., 2021; Trott y Olson, 2010) en el entorno virtual de Google colab de Carlos Shiraishi, (2022). Estos protocolos serán puestos en uso con modificaciones del autor expuestas literalmente.

##### 4.4.1 Estructura tridimensional de la enzima tiamina fosfato sintasa

###### a. Comparación de Estructuras Cristalinas Similares

**Mediante BLASTp:** Para llevar a cabo la comparación de estructuras similares con nuestra enzima de estudio, se realizó un análisis bioinformático. Como se muestra en el Anexo 3, se utilizó la secuencia de aminoácidos de la enzima objetivo como consulta en una búsqueda BLASTp en la base de datos del Protein Data Bank (PDB), para identificar las estructuras cristalinas que presentaron la mayor similitud en términos de funcionalidad, identidad y cobertura con nuestra secuencia objetivo.

**Mediante CLUSTAL Omega:** Como se muestra en el anexo 4, se realizó un alineamiento de secuencias de las estructuras cristalinas de la enzima tiamina fosfato sintasa para diferentes especies bacterianas en la búsqueda de estructuras 3D determinadas experimentalmente del archivo del PDB en el programa en línea CLUSTAL Omega.

**Selección de estructuras cristalinas del PDB:** Las estructuras seleccionadas fueron elegidas en base a su similitud con nuestra enzima de estudio y a su relevancia funcional. Como se muestra en el anexo 5, se dieron prioridad a aquellas estructuras cristalinas que incluían sustratos y productos conocidos que participan en la reacción enzimática de la enzima de estudio, como el tiazol, la pirimidina y la tiamina monofosfato. Estos criterios aseguran una comparación relevante desde el punto de vista bioquímico y funcional.

### b. Predicción de la estructura tridimensional de la enzima:

Usando AlphaFold Colab, dentro del bloque “*Making a prediction*” y en el campo 3 “*Enter the amino acid sequence(s) to fold*”, se introdujo la secuencia de aminoácidos; “Ejecutar todo”, ubicado en la barra de herramientas en “Entorno de ejecución”. Se consiguió un archivo en formato PDB.

### 4.4.2 Identificación de ligandos orgánicos de la base de datos Zinc y PubChem

#### a. Selección de bases de datos farmacológicas:

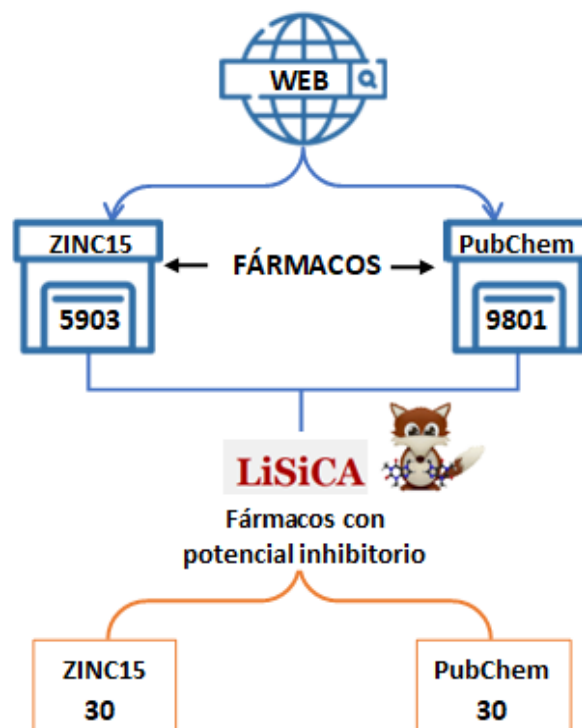
Se descargaron los ligandos de las bases de datos en línea, ZINC15 y PubChem en formato MOL2, para el cribado virtual en la extensión LiSiCa, como se muestra en la figura 1.

#### b. Detección virtual de los compuestos farmacológicos:

Para este proceso, se usó PyMOL y su extensión LiSiCa-GUI el cual se puede encontrar en la pestaña “Plugin” del programa PyMOL. El protocolo de selección de ligandos se basó en las directrices de Dilip et al. (2016) y Lešnik et al. (2015), priorizando aquellos con una identidad estructural superior al 40%, indicativo de su posible afinidad y potencial inhibitorio frente a la enzima objetivo.

**Figura 1.**

*Esquema de filtrado y selección de ligandos a partir de las bases de datos Zinc15 y PubChem*



### 4.4.3 Acoplamiento molecular en AutoDock Vina

#### *a. Modificación y Optimización de la enzima modelada (sugerido por autor):*

El procedimiento descrito se llevó a cabo utilizando el programa PyMOL y se centró en la alineación y comparación estructural de dos enzimas: la enzima 1G6C y la enzima modelada de estudio. El objetivo principal de este proceso era evaluar la similitud entre las dos estructuras y transferir los ligandos de la enzima 1G6C a la enzima modelada.

El primer paso consistió en alinear la cadena "B" de la enzima 1G6C, excluyendo las moléculas de agua, con la cadena "B" de la enzima modelada. Esto implicó superponer las estructuras para comparar su disposición tridimensional.

Como segundo paso, se procedió a seleccionar y extraer los ligandos específicos presentes en la cadena "B" de la enzima 1G6C. Estos ligandos incluyen fosfato de 4-metil-5-hidroxietiltiazol, pirofosfato 2-, 2-trifluorometil 5-metilen 5h-pirimidin 4-ilidenamina y el ion magnesio. Estos ligandos son componentes químicos clave que interactúan con la enzima y son esenciales para su función.

Dado que la enzima modelada mostraba similitud estructural con la enzima 1G6C, se tomó la decisión de sobrescribir los ligandos extraídos de la enzima 1G6C en la enzima modelada.

Es importante destacar que en un primer momento se optó por ignorar cualquier choque intermolecular que pudiera surgir como resultado de esta acción. Esto sugiere que se consideró que los ligandos encajarían de manera aceptable en la enzima modelada sin una optimización inmediata para evitar conflictos estructurales.

En términos generales este enfoque involucró la alineación, extracción y transferencia de ligandos de una enzima de referencia a una enzima modelada debido a su similitud estructural, con la intención de explorar la posibilidad de que la enzima modelada pueda funcionar de manera similar a la enzima de referencia en términos de su interacción con los ligandos mencionados.

La optimización de la enzima modelada modificada se hizo mediante el uso del servidor



en línea “YASARA Minimization Server”, la cual reparó los choques intermoleculares entre otras características adicionales, como se dictan en su protocolo de uso. (para más detalles, ingresar al enlace: <http://yasara.org/minimizationserver.htm>)

***b. Identificación del sitio de unión de la enzima modelada***

Se implementó el programa en línea DoGSite3 como parte fundamental del proceso de identificación del sitio activo de la enzima modelada. DoGSite3, un método basado en cuadrículas, emplea un filtro de Diferencia Gaussiana para detectar posibles sitios de unión en la estructura 3D de macromoléculas. Posteriormente, se llevaron a cabo cálculos para determinar las propiedades globales del sitio activo, incluyendo tamaño, forma y características químicas de los bolsillos previstos. Este análisis detallado contribuyó significativamente a la comprensión de la arquitectura del sitio activo. Además, este paso metodológico resulta crucial para la identificación y verificación de los resultados del acoplamiento molecular, estableciendo así una conexión integral entre la identificación del sitio activo y la interpretación de la interacción molecular en la enzima modelada.

***c. Preparación de elementos para el acoplamiento:***

Se sigue el protocolo para preparar los ligandos y el receptor, con las funciones de la suite de AutoDock. Teniendo en cuenta los parámetros determinados en Forli et al., (2016).

***d. Acoplamiento con AutoDock Vina 1.2.3 en Google colab:***

El acoplamiento molecular fue realizado en AutoDock Vina por la plataforma de Google colab, para el caso se siguió el procedimiento de Carlos Shiraishi, (2022). Donde se modificó el código base por parte del autor (escrito en Python y detallado en el enlace:

<https://colab.research.google.com/drive/11C7tR5Ecbv-4XzmAv23XRJ4xUav7FWVF?usp=sharing> ) para realizar múltiples acoplamientos moleculares, el cual dio como resultado un archivo comprimido en formato ZIP. Para garantizar la confiabilidad de los resultados, este procedimiento se repitió en tres veces, con el propósito de validar los resultados y prevenir posibles errores en la búsqueda de la mejor energía libre de afinidad.

#### **e. Recolección de datos e interpretación de resultados**

Durante el desarrollo de la investigación, se utilizó una tabla de hoja de cálculo cuya creación se especifica en el anexo 5. La técnica del acoplamiento molecular en la enzima tiamina fosfato sintasa de *Streptococcus pneumoniae* ST556 se evaluó enfocándose en las energías libres de unión de cada ligando, identificando aquellos con la menor energía. Para profundizar, se analizaron las interacciones moleculares que propician la inhibición enzimática.

Los resultados teóricos más destacados se detallarán, abordando los sitios de unión y los residuos de aminoácidos involucrados en la formación de complejos con ligandos enzimáticos. Este análisis ofrece una visión completa de las características estructurales e interacciones específicas que determinan el potencial inhibitorio de los ligandos en estudio.

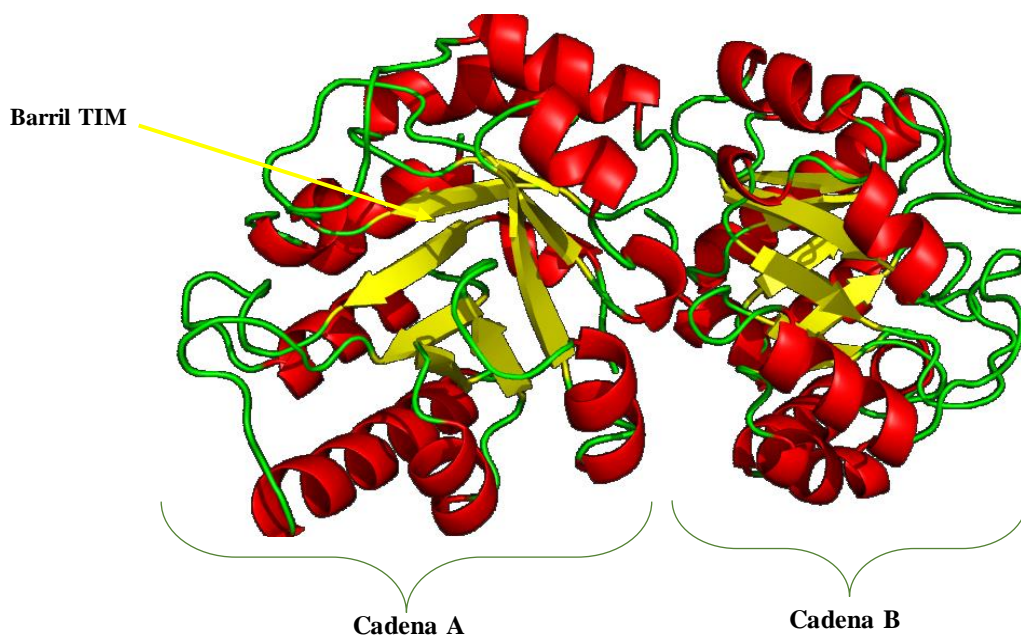
## V. RESULTADOS

### 5.1 Estructura de la Enzima Tiamina Fosfato Sintasa predicha por AlphaFold2

Con el uso del programa AlphaFold2 (AF2), a través de la plataforma de Google Colab (donde DeepMind alojó el código fuente), fue posible la obtención de una (1) estructura modelada (renombrada como AFC94415), partiendo de su secuencia de aminoácidos, donde fue comparado con la propia base de datos de AF2. Los resultados de la predicción de AFC94415, presentó la prueba de diferencia de distancia local predicha (pLDDT) y el error alineado previsto (PAE), que verifica la confiabilidad dentro del dominio y entre las cadenas que la conforman respectivamente. Como se muestra en la figura 2, la estructura modelada presenta una forma globular, con motivo de tipo barril TIM, de conformación homodimérica y, además, se predijo la estructura en un estado relajado (donde se evita errores estereoquímicos). (archivo obtenido de AF2, en enlace: [https://drive.google.com/file/d/1Ptvytj1PSrvJ6q7kZ\\_LAIZ2CSSLhiAkl/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1Ptvytj1PSrvJ6q7kZ_LAIZ2CSSLhiAkl/view?usp=sharing))

#### Figura 2.

*Homodímero de la estructura AFC94415 predicha por AF2. Gráfico con 3 representaciones de color: rojo, para hélice alfa; amarillo, para láminas beta; verde, para regiones de desorden.*



## 5.2 Identificación de Ligandos Orgánicos con Potencial Inhibitorio sobre Tiamina Fosfato Sintasa desde ZINC15 y PubChem

Los sustratos de la tiamina fosfato sintasa son: *i)* tiazol (TZ) y *ii)* pirimidina (PIR), que luego de la reacción se obtiene como producto a la tiamina monofosfato (TMP). Para la obtención de los ligandos con posible potencial inhibitorio se tuvo en consideración dar inicio a la comparación por estructura, con los sustratos y el producto. La extensión LiSiCa del programa PyMOL, evaluó la totalidad de fármacos depositados en las bases de datos del PubChem y Zinc15, que constaban de un total de 9801 y 5903 fármacos respectivamente.

Para la selección y evaluación de los ligandos, se tomó como punto de corte de comparación el 40% de similitud. Donde del total de ambas bases de datos se redujo para 54 fármacos, como se muestra en el anexo 6, siendo inicialmente 30 para PubChem y 30 para Zinc15 (10 resultados por cada ligando de referencia), además se eliminaron 4 fármacos por repetición de estructura (1 para PubChem y 3 para Zinc15) y 2 fármacos de ácido fosfórico.

Ya con los ligandos seleccionados, éstos fueron preparados para el acoplamiento molecular en AutoDock Vina. Para ellos se usó el programa Open Babel, el cual varió el estado de protonación (adición de un protón (H<sup>+</sup>) a un átomo, molécula o ion) en un pH de 7.4 (pH considerado fisiológico), el cuál minimizó las energías para evitar los errores de estereoquímica. Seguido, con AutoDock Tools, permitió la obtención de los ligandos preparados para el posterior acoplamiento molecular en AutoDock Vina

## 5.3 Análisis Comparativo de la Interacción Enzima-Ligando a través del Acoplamiento Molecular en AutoDock Vina

### 5.3.1 Estructuras cristalinas comparadas

#### a. Cobertura y Porcentaje de Identidad

Tras realizar el análisis BLASTp, detallado en el anexo 3, observamos una significativa cobertura en la secuencia de aminoácidos entre nuestra proteína de interés y la proteína identificada por el código 1G4T en la base de datos del PDB. Es crucial resaltar que tanto 1G4T como 1G6C pertenecen a la misma investigación y derivan de la misma familia bacteriana, *Bacillus subtilis*, lo que posibilita la sustitución de la proteína 1G4T por 1G6C. A pesar de la

relevancia de 1G4T, nuestro enfoque se centra particularmente en la estructura representada por el código 1G6C debido a los ligandos específicos que alberga.

### b. Comparación de secuencias

Los códigos de identificación de UNIPROT se utilizaron para identificar diferentes especies bacterianas con resolución experimental en la base de datos del PDB. Se seleccionaron y descargaron cuatro proteínas, las cuales fueron desarrolladas a partir de la difracción de rayos X, con la finalidad de identificar su porcentaje de identidad con la secuencia de aminoácidos objetivo:

- i. **3CEU:** Estructura cristalina de pirofosforilasa de tiamina fosfato de *Bacteroides thetaiotaomicron*.
- ii. **1XI3:** Estructura cristalina de tiamina fosfato pirofosforilasa de *Pyrococcus furiosus*.
- iii. **1G6C:** Estructura cristalina de tiamina fosfato sintasa de *Bacillus subtilis*
- iv. **3O63:** Estructura cristalina de tiamina fosfato sintasa de *Mycobacterium tuberculosis*.

**Tabla 1**

*Matriz de identidad porcentual (%) entre secuencias de aminoácidos de la enzima tiamina fosfato sintasa de especies bacterianas en el PDB*

Matriz (%)	AFC94415	3CEU	1XI3	1G6C	3O63
AFC94415	100	16.04	36.32	41.35	24.64
3CEU	16.04	100	20.32	16.49	18.04
1XI3	36.32	20.32	100	33.5	34.15
1G6C	41.35	16.49	33.5	100	28.64
3O63	24.64	18.04	34.15	28.64	100

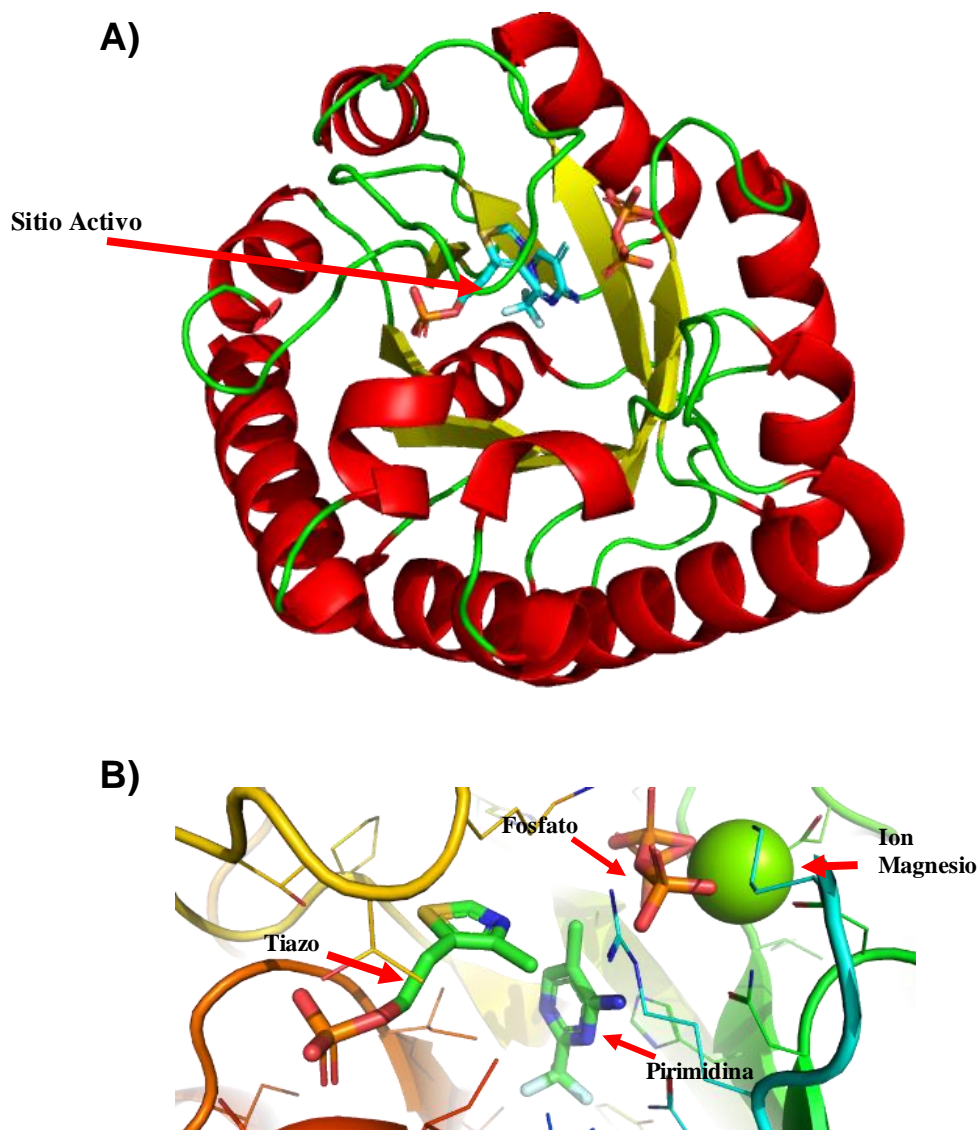
En la tabla 1 se muestra una matriz en función de porcentajes de similitud entre las diferentes secuencias de aminoácidos de los diferentes organismos con la proteína tiamina fosfato sintasa cristalizada; la secuencia de aminoácidos en estudio de *Sp.* esta identificada como AFC94415 (código obtenido del GenPept del NCBI). Luego del análisis con el programa en línea CLUSTAL Omega, se determinó que la secuencia de aminoácidos de 1G6C, perteneciente a *Bacillus subtilis*, exhibe el mayor porcentaje de similitud (41.75%), mientras que la menor similitud (16.04%) se observó en la secuencia del organismo *Bacteroides thetaiotaomicron*,

identificada con el código PDB 3CEU.

Para continuar con los estudios de comparación y acoplamiento molecular se creyó conveniente usar la proteína de código PDB, 1G6C, de *Bacillus subtilis*, por su mayor similitud, además de considerar también a la proteína de código PDB, como muestra la figura 3; y 2TPS del mismo organismo, como muestra la figura 4, siendo que cada una de ella presenta los sustratos y productos de la reacción natural de la enzima objetivo.

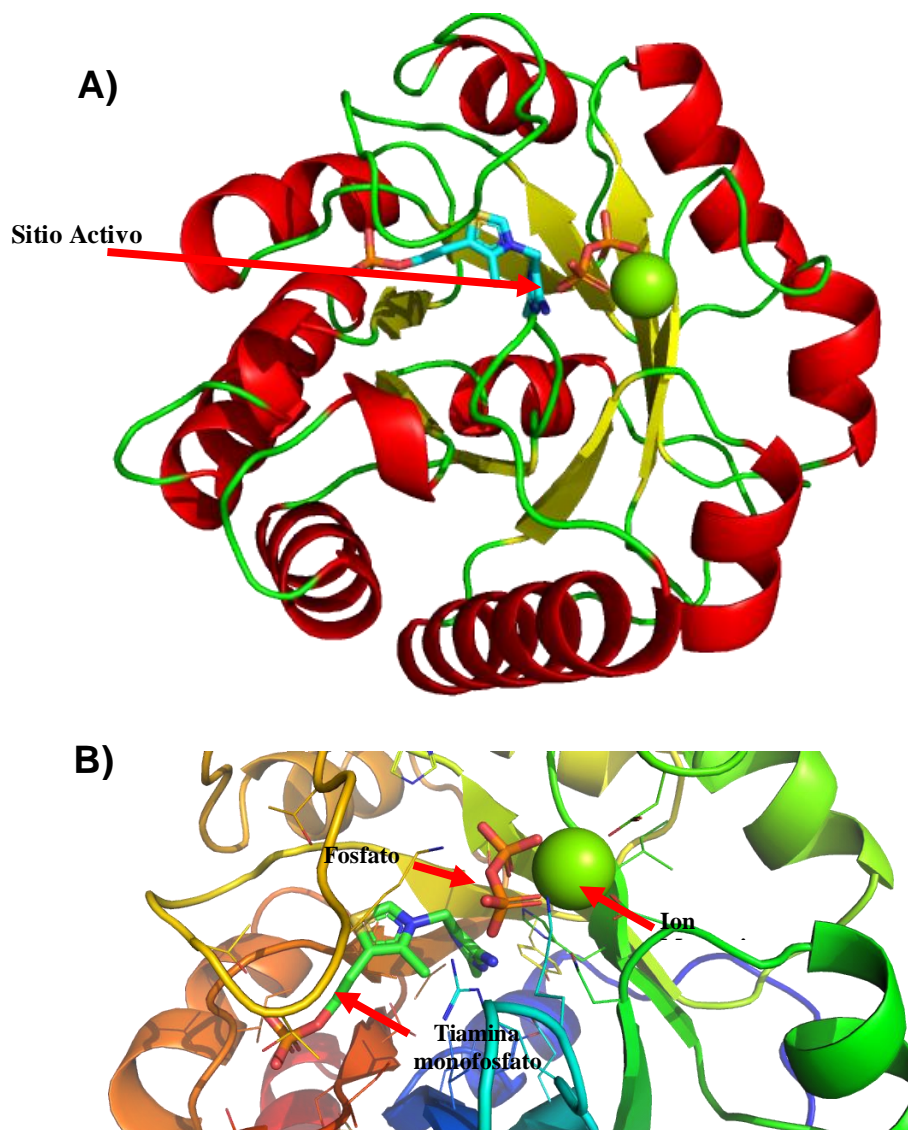
**Figura 3.**

A) Monómero de enzima 1G6C, mostrado los ligandos. B) Sitio activo, mostrando los sustratos: tiazol, pirimidina, fosfato y el ion magnesio



**Figura 4.**

A) Enzima 2TPS, cadena B de, mostrando los ligandos. B) Sitio activo, mostrando los ligandos TPS, POP y MG



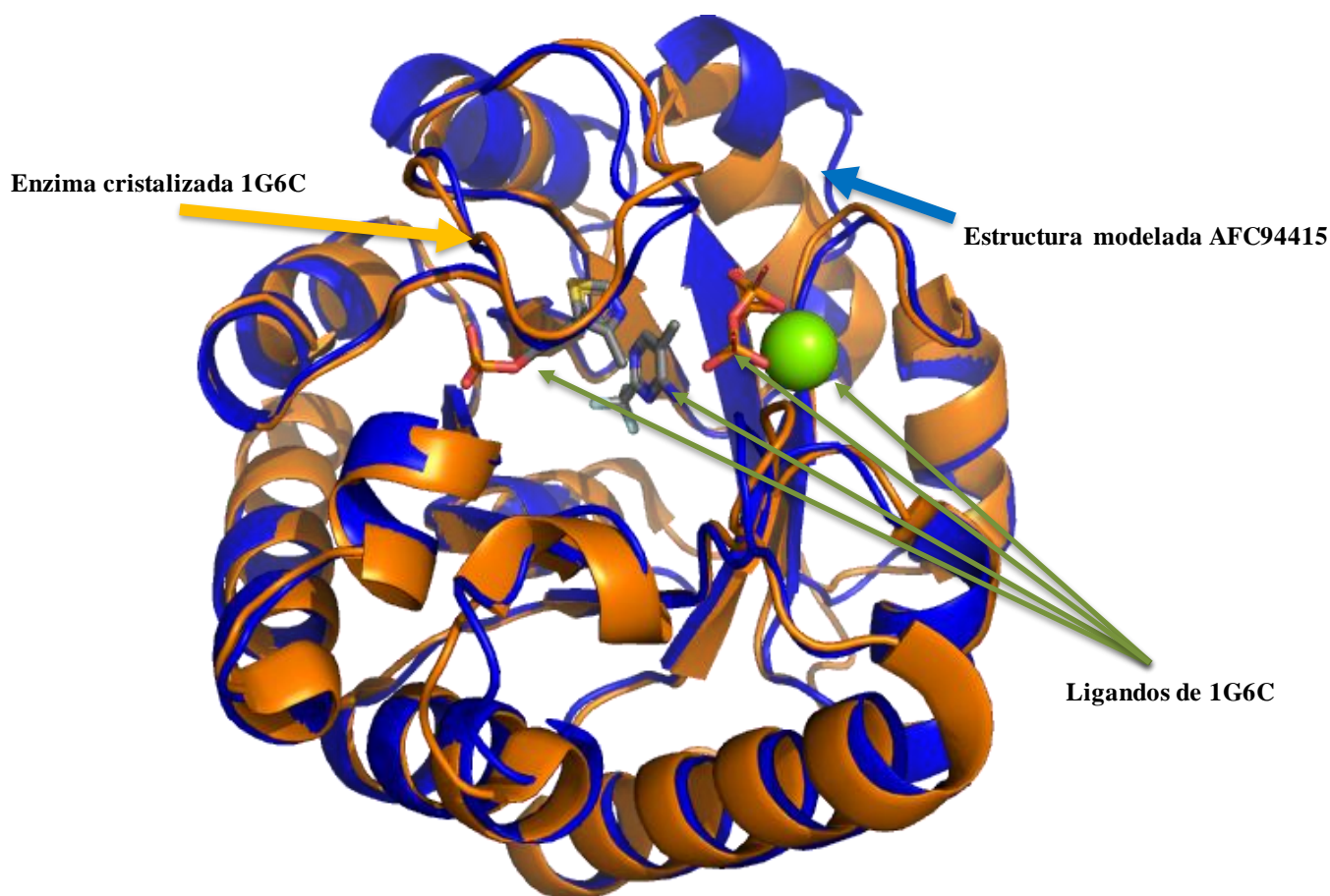


### c. Comparación de estructuras tridimensionales

Se utilizó herramientas de superposición estructural para comparar las estructuras tridimensionales. Como se ve en la figura 5, se muestra visualmente las superposiciones y diferencias en la disposición de átomos y residuos entre las estructuras 1G6C y la enzima modelada AFC94415.

#### Figura 5.

*Comparación estructural entre la enzima cristalizada 1G6C y la estructura modelada por AF2 AFC94415. En naranja: estructura de la cadena B de la enzima 1G6C y en azul: estructura modelada AFC94415*



#### 5.3.2 Sitio activo de la enzima modelada

Los resultados obtenidos en el programa en línea DoGSite3 indica una alta probabilidad de unión al ligando. También muestran los residuos de cadenas laterales, como también un mapa tridimensional del sitio activo. Como se muestra en la figura 6, el mejor resultado identifica a 37 aminoácidos siendo parte del sitio activo.

Los aminoácidos pertenecientes a la superficie del sitio de interacción intermolecular fueron: TYR10, ILE12, GLN39, ASN74, ASP75, HIS89, VAL90, GLY91, GLN92, ASP93,





## VI. DISCUSIÓN

En el análisis comparativo de la secuencia de aminoácidos de la estructura AFC94415 con otras cuatro estructuras cristalizadas del PDB provenientes de distintas especies bacterianas, se observaron niveles variables de similitud. La estructura 1G6C, con 209 aminoácidos, exhibió la mayor similitud, alcanzando un 41.35%. Estos hallazgos sugieren la existencia de regiones conservadas entre las especies analizadas.

Por otro lado, la estructura 1XI3, compuesta por 207 aminoácidos, reveló una similitud del 36.32%, indicando la presencia de elementos estructurales comunes, aunque en menor medida que la primera. Las estructuras 3O63 y 3CEU, con 222 y 202 aminoácidos respectivamente, exhibieron similitudes de 24.64% y 16.04%, destacando la diversidad en las secuencias y sugiriendo posibles diferencias funcionales entre las proteínas analizadas.

Este análisis comparativo proporciona una perspectiva valiosa para comprender la conservación y variabilidad de las secuencias de aminoácidos en proteínas de diferentes especies bacterianas, arrojando luz sobre su posible implicación funcional y evolutiva (Nelson y Cox, 2018). Por tal motivo, se consideró pertinente emplear la estructura cristalizada 1G6C como punto de referencia clave en el análisis comparativo, alineación y superposición con la estructura modelada.

Este enfoque permitió no sólo evaluar la concordancia entre ambas estructuras, sino también facilitar la superposición de los sustratos en la enzima modelada. La elección de la estructura 1G6C se fundamentó en su idoneidad para ampliar el área del sitio activo de la estructura modelada AFC94415, proporcionando así una perspectiva más detallada de la configuración molecular y la disposición espacial de los componentes activos.

Adicionalmente de la elección de la estructura cristalizada 1G6C, se justificó por su asociación con la secuencia de referencia UniProt P39594 la cepa 168 de la bacteria *Bacillus subtilis*. Cabe destacar que esta secuencia de referencia no sólo está vinculada a la estructura 1G6C, sino que también se encuentra presente en la estructura cristalina 2TPS (Chiu et al., 1999). Esta última se presenta como ligando, al producto de la reacción enzimática, la tiamina monofosfato. Al incorporar la información de estas estructuras cristalinas relacionadas, se fortalece la fundamentación del análisis estructural y funcional, proporcionando así un marco más completo para la comprensión de la enzima en estudio.

En la plataforma web de fármacos Zinc15 y PubChem, se observó una organización detallada de la información, donde los compuestos se agrupan en subgrupos específicos según ciertas clasificaciones. Los subgrupos, identificados como “World” en “Bioactivos y Drogas” dentro de Zinc15 y como “Información sobre drogas y medicamentos” en PubChem, sirvieron como criterios de clasificación para la selección de fármacos. Los compuestos farmacológicos elegidos fueron previamente extraídos de estas bases de datos, con un total de 5903 fármacos obtenidos de Zinc15 y 9801 de PubChem.

La identificación de fármacos para el presente estudio se llevó a cabo mediante un proceso de tamizado virtual utilizando la extensión LiSiCa. Se estableció una línea de corte de similitud superior al 40% para las pruebas de afinidad con AutoDock Vina, seleccionando así aquellos compuestos que mostraron una relación significativa con nuestros ligandos de referencia: tiazol, pirimidina y tiamina monofosfato.

Inicialmente, se obtuvieron resultados que revelaron una media de 10 fármacos por ligando de referencia. Específicamente, se identificaron 30 fármacos en la base de datos Zinc15 y otros 30 en la base de datos PubChem. Sin embargo, durante una revisión más detallada se descartaron cuatro fármacos de los 60 inicialmente seleccionados debido a la presencia de duplicados, y 2 fármacos de ácido difosfórico. Cabe mencionar, que se permitió la presencia de varios conformeros entre los fármacos seleccionados. Debido a que sus diferencias estructurales podrían afectar la interacción con el sitio activo de la proteína. Este proceso de depuración garantiza la exclusión de compuestos idénticos, permitiendo así un análisis más preciso y relevante de la interacción entre los ligandos de interés y los fármacos seleccionados.

Los datos derivados del análisis realizado con el programa DoGSite3, revelaron la presencia de 37 aminoácidos en el sitio activo de la enzima modelada, con un volumen de  $363.52 \text{ \AA}^3$  y una profundidad de  $17.99 \text{ \AA}$ . Estos hallazgos proporcionan información valiosa sobre la composición y las dimensiones específicas del sitio activo. Es crucial destacar que esta caracterización del sitio activo es esencial para validar y contextualizar las interacciones observadas en el acoplamiento molecular realizado posteriormente con AutoDock Vina.

La correlación entre los aminoácidos identificados y las propiedades globales calculadas en DoGSite3 ofrece una base para la interpretación de las interacciones con los fármacos en el acoplamiento molecular. Este enfoque integrado refuerza la fiabilidad y

relevancia de los resultados obtenidos en la investigación, proporcionando una perspectiva más completa de la interacción molecular en el contexto de la enzima modelada.

Los resultados obtenidos a través del acoplamiento molecular con los 54 fármacos de la extensión LiSiCa, en comparación con la enzima modelada AFC94415 por AlphaFold2, revelan un orden de afinidad significativo. Los compuestos que presentaron las mejores interacciones, según su energía de afinidad, son: Bindarit (antiinflamatorio) (Iwasawa et al., 2022; Oddi et al., 2019), Fosfato cíclico de adenosina (segundo mensajero) (Serezani et al., 2008), Benfotiamina (adyuvante inmunológico) (Stirban et al., 2012), Fludura (antimetabolito) (Rai et al., 2000; Schmitt et al., 2002), Monofosfato de adenosina (regulador alostérico) (Faubert et al., 2015; Marín-Aguilar et al., 2017) y Fosfato de triciribina (antineoplásico) (Garrett et al., 2011).

Entre los fármacos previamente mencionados, cabe destacar los resultados más destacados en el acoplamiento molecular, los cuales fueron obtenidos mediante AutoDock Vina al utilizar las estructuras AFC94415 y 1G6C, detallados en la tabla del anexo 7. Es importante señalar que el Bindarit se destaca como un compuesto de alta afinidad. El Bindarit, también conocido como ácido 2-metil-2-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-3-il] metoxi]-propanoico, es un compuesto sintético derivado del indazol que exhibe propiedades inhibitoras sobre la vía del factor nuclear (NF)-kB en diferentes situaciones inflamatorias. (Iwasawa et al., 2022; Oddi et al., 2019).

Este fármaco presentó una afinidad de unión de -9.78 Kcal/mol para AFC94415 y -8.61 Kcal/mol para la estructura cristalizada 1G6C, el Bindarit se presenta como un posible candidato para la inhibición de la enzima tiamina fosfato sintasa. Este resultado sugiere una fuerte interacción, respaldada por enlaces de puente de hidrógeno con GLN92, ASP93, ARG114, LYS141, y un puente salino con ARG114, así como interacciones hidrofóbicas con THR138, LYS141, ASP143, ILE168 e ILE190.

En contraste, las interacciones naturales con la enzima, como el Monofosfato de Tiamina, la Pirimidina y el Tiazol, exhiben energías de enlace de -9.75 Kcal/mol, -7.6 Kcal/mol y -6.9 Kcal/mol, respectivamente. Esta comparación resalta la selectividad única de Bindarit, que puede ofrecer ventajas significativas como posible modulador terapéutico al dirigirse de manera específica y eficaz a la enzima de interés.

Es relevante destacar la carga neta de -1 del Bindarit, junto con sus 4 hidrógenos

aceptores y 1 donador. Además, el compuesto cumple con criterios farmacológicos importantes, como la biodisponibilidad según DRUGBANK y la conformidad con la regla de Lipinski (regla de los 5). El hecho de que se encuentre en la etapa 2 de diversos tratamientos refuerza su potencial terapéutico.

Estos hallazgos sugieren una posible validación teórica del Bindarit como un fármaco capaz de inhibir la enzima tiamina fosfato sintasa en ambas estructuras evaluadas: la enzima modelada de la bacteria *Sp.* y la enzima cristalizada 1G6C de *Bacillus subtilis*.

## VII. CONCLUSIONES

- AlphaFold2 pudo modelar la secuencia de aminoácidos de la enzima tiamina fosfato sintasa de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*.
- Del total de la muestra de fármacos obtenidos de las bases de datos ZINC15 y PubChem, se logró obtener fármacos con bajas energías de afinidad, lo que representa la capacidad teórica de formar un complejo enzima-ligando con la enzima objetivo.
- Los métodos incorporados a la práctica del acoplamiento molecular obtuvieron resultados positivos.
- En este estudio se obtuvieron resultados a partir de valores teóricos, calculados por la técnica de acoplamiento molecular, en donde fueron posibles estudiar 54 fármacos calculados por la extensión LiSiCa-PyMOL, estos fueron acoplados y comparados con la enzima modelada AFC94415 por AlphaFold2 y estructuras a partir de cristales de proteína perteneciente a *Bacillus subtilis*.
- De la lista de los 54 fármacos, las moléculas que presentaron las mejores interacciones, clasificado de mayor a menor según su energía de afinidad son: Bindarit, Fosfato cíclico de adenosina, Benfotiamina, Fludura, Monofosfato de adenosina y Fosfato de tricitribina.
- El fármaco Bindarit sobresale consistentemente en ambas estructuras analizadas, sugiriendo una capacidad de interacción robusta y una posible mayor afinidad molecular entre el fármaco y las enzimas. Esta observación refuerza la suposición de que el Bindarit podría ejercer un potencial inhibitorio significativo sobre la función de la enzima tiamina fosfato sintasa, siendo este un hallazgo de importancia en el ámbito de posibles terapias antimicrobianas.
- Los resultados teóricos respaldan la idea de que el Bindarit exhibe una afinidad prometedora con las enzimas AFC94415 y 1G6C, lo que sugiere su capacidad potencial

como un inhibidor efectivo de la enzima tiamina fosfato sintasa. Estos descubrimientos proporcionan una comprensión valiosa de las interacciones moleculares y establecen una base primaria para futuras investigaciones en el desarrollo de terapias dirigidas específicamente a esta enzima.

### **VIII. RECOMENDACIONES**

- A pesar de los resultados alentadores, es fundamental resaltar la necesidad de realizar investigaciones adicionales, especialmente aquellas que involucren experimentos con técnicas moleculares, bioquímicas y biofísicas. Estas investigaciones son cruciales para validar y ampliar los hallazgos obtenidos en este estudio.
- Se sugiere que futuros estudios se enfoquen en experimentación *in vitro* e *in vivo*, con el objetivo de confirmar la eficacia del Bindarit como inhibidor de la enzima tiamina fosfato sintasa. Este enfoque contribuirá a establecer una base sólida para considerar el Bindarit en aplicaciones terapéuticas futuras.

## IX. REFERENCIAS

- Aceil, J., & Avci, F. Y. (2022). Pneumococcal Surface Proteins as Virulence Factors, Immunogens, and Conserved Vaccine Targets. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12(832254). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.832254>
- Adasme, M. F., Linnemann, K. L., Bolz, S. N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V. J., & Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: expanding the scope of the protein–ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W530–W534. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab294>
- Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E. W., & Lipman, D. J. (1990). Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology*, 215(3), 403-410. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(05\)80360-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(05)80360-2)
- Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Barra, A. L., Morão, L. G., Gutierrez, R. F., Polikarpov, I., Wrenger, C., Nascimento, A. S., & Dantas, L. (2020). Essential Metabolic Routes as a Way to ESKAPE From Antibiotic Resistance. *Frontiers in public health*, 8(26). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00026>
- Begley, T. P., Downs, D. M., Ealick, S. E., McLafferty, F. W., Van Loon, A. P., Taylor, S., Campobasso, N., Chiu, H. J., Kinsland, C., Reddick, J. J., & Xi, J. (1999). Thiamin biosynthesis in prokaryotes. *Archives of Microbiology*, 171(5), 293-300. <https://doi.org/10.1007/s002030050713>
- Bettendorff, L. (2021). Update on thiamine triphosphorylated derivatives and metabolizing enzymatic complexes. *Biomolecules*, 11(11), 1645. <https://doi.org/10.3390/biom11111645>
- Carlos Shiraishi [@carlosseiti]. (20 de abril de 2022). *AutoDock Vina 1.2.3 - TUTORIAL USANDO GOOGLE COLAB (8 MINUTES)* [Archivo de Video]. YouTube. [https://www.youtube.com/watch?v=n9GSH4FeC\\_Y&t=4s](https://www.youtube.com/watch?v=n9GSH4FeC_Y&t=4s)

- Chiu, H. J., Reddick, J. J., Begley, T. P., & Ealick, S. E. (1999). Crystal structure of thiamin phosphate synthase from *Bacillus subtilis* at 1.25 Å resolution. *Biochemistry*, 38(20), 6460–6470. <https://doi.org/10.1021/bi982903z>
- Correa, A. M., Onieva-García, M. A., López, I., & Montiel, N. (2018). Enfermedad neumocócica invasiva en el Hospital Costa del Sol: emergencia de serotipos no vacunables [Invasive pneumococcal disease in Costa del Sol Hospital: replacement by non-vaccinable serotypes]. *Revista española de salud pública*, 92. [https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/VOL92/ORIGINALES/RS92C\\_201806034.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL92/ORIGINALES/RS92C_201806034.pdf)
- Dilip, A., Lešnik, S., Štular, T., Janežič, D., & Konc, J. (2016). Ligand-based virtual screening interface between PyMOL and LiSiCA. *Journal of Cheminformatics*, 8(46). <https://doi.org/10.1186/s13321-016-0157-z>
- Du, Q., Wang, H., & Xie, J. (2011). Thiamin (vitamin B1) biosynthesis and regulation: a rich source of antimicrobial drug targets? *International Journal of Biological Sciences*, 7(1), 41–52. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7.41>
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and Python bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891–3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>
- Eskandari, V. (2022). Repurposing the natural compounds as potential therapeutic agents for COVID-19 based on the molecular docking study of the main protease and the receptor-binding domain of spike protein. *Journal of Molecular Modeling*, 18(153). <https://doi.org/10.1007/s00894-022-05138-3>
- Faubert, B., Vincent, E. E., Poffenberger, M. C., & Jones, R. G. (2015). The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: Many faces of a metabolic regulator. *Cancer Letters*, 356(2), 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.01.018>
- Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2016). Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*, 11(5), 905–919. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051>



- Garrett, C. R., Coppola, D., Wenham, R. M., Cubitt, C. L., Neuger, A. M., Frost, T. J., Lush, R. M., Sullivan, D. M., Cheng, J. Q., & Sebt, S. M. (2011). Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of triciribine phosphate monohydrate, a small-molecule inhibitor of AKT phosphorylation, in adult subjects with solid tumors containing activated AKT. *Investigational New Drugs*, 29(6), 1381-1389.  
<https://doi.org/10.1007/s10637-010-9479-2>
- Gasteiger, E., Hoogland, C., Gattiker, A., Duvaud, S., Wilkins, M. R., Appel, R. D., & Bairoch, A. (2005). Protein identification and Analysis Tools on the ExPASy Server. En *The Proteomics Protocols Handbook* (pp. 571-607). Humana Press.
- Graef, J., Ehrt, C., & Rarey, M. (2023). Binding site detection remastered: Enabling fast, robust, and reliable binding site detection and descriptor calculation with DoGSite3. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(10), 3128-3137.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00336>
- Guan, S., Zhu, K., Dong, Y., Li, H., Yang, S., Wang, S., & Shan, Y. (2020). Exploration of Binding Mechanism of a Potential Streptococcus pneumoniae Neuraminidase Inhibitor from Herbaceous Plants by Molecular Simulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1003. <https://doi.org/10.3390/ijms21031003>
- Hassan, M., Baig, A. A., Attique, S. A., Abbas, S., Khan, F., Zahid, S., Ain, Q. U., Usman, M., Simbak, N. B., Kamal, M. A., & Yusof, H. A. (2021). Molecular docking of alpha-enolase to elucidate the promising candidates against Streptococcus pneumoniae infection. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(1), 73-84.  
<https://doi.org/10.1007/s40199-020-00384-3>
- Hastings, J., Owen, G., Dekker, A., Ennis, M., Kale, N., Muthukrishnan, V., Turner, S., Swainston, N., Mendes, P., & Steinbeck, C. (2016). ChEBI in 2016: Improved services and an expanding collection of metabolites. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D1214-9. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1031>
- Hazra, A. B., Han, Y., Chatterjee, A., Zhang, Y., Lai, R.-Y., Ealick, S. E., & Begley, T. P. (2011). A missing enzyme in thiamin thiazole biosynthesis: identification of TenI as a thiazole tautomerase. *Journal of the American Chemical Society*, 133(24), 9311–9319. <https://doi.org/10.1021/ja1110514>

- Iwasa, J. & Marshall, W. (2019). *Biología celular y molecular: conceptos y experimentos* (8<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill.
- Iwasawa, E., Brown, F. N., Shula, C., Kahn, F., Lee, S. H., Berta, T., Ladle, D. R., Campbell, K., Mangano, F. T., & Goto, J. (2022). The anti-inflammatory agent bindarit attenuates the impairment of neural development through suppression of microglial activation in a neonatal hydrocephalus mouse model. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 42(9), 1820-1844.  
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1160-21.2021>
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Židek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., ... Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596, 583-589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D1373-D1380.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorat, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Kontoyianni, M., Lazar, A. C., & Lazar, I. M. (Eds.). (2017). *Proteomics for Drug Discovery: Methods and Protocols*. Springer New York.
- Krieger, E., Joo, K., Lee, J., Lee, J., Raman, S., Thompson, J., Tyka, M., Baker, D., & Karplus, K. (2009). Improving physical realism, stereochemistry, and side-chain accuracy in homology modeling: Four approaches that performed well in CASP8. *Proteins*, 77 Suppl 9(Suppl 9), 114–122. <https://doi.org/10.1002/prot.22570>
- Lanchero Barrios, I., López Vallejo, F. (2016). Estudio in silico e in vitro de compuestos inhibidores de la enzima lipasa pancreática: una contribución al reposicionamiento de fármacos antiobesidad. Tesis de Maestría en Ciencias. Universidad Nacional de

Colombia Sede Bogotá Facultad de Ciencias Departamento de Química.

<https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/59555?show=full>

- Leder, I. G. (1959). The enzymatic synthesis of thiamine monophosphate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1(2), 63–66. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(59\)90062-2](https://doi.org/10.1016/0006-291x(59)90062-2)
- Lešnik, S., Štular, T., Brus, B., Knez, D., Gobec, S., Janežič, D., & Konc, J. (2015). LiSiCA: A Software for Ligand-Based Virtual Screening and Its Application for the Discovery of Butyrylcholinesterase Inhibitors. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(8), 1521–1528. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00136>
- Li, G., Hu, F. Z., Yang, X., Cui, Y., Yang, J., Qu, F., Gao, G. F., & Zhang, J.-R. (2012). Complete genome sequence of *Streptococcus pneumoniae* strain ST556, a multidrug-resistant isolate from an otitis media patient. *Journal of Bacteriology*, 194(12), 3294–3295. <https://doi.org/10.1128/jb.00363-12>
- Madeira, F., Pearce, M., Tivey, A. R. N., Basutkar, P., Lee, J., Edbali, O., Madhusoodanan, N., Kolesnikov, A., & Lopez, R. (2022). Search and sequence analysis tools services from EMBL-EBI in 2022. *Nucleic Acids Research*, 50(W1), W276–W279. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac240>
- Marín-Aguilar, F., Pavillard, L., Giampieri, F., Bullón, P., & Cordero, M. (2017). Adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase: A new target for nutraceutical compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 288. <https://doi.org/10.3390/ijms18020288>
- Ministerio de Salud. (2018). *Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015*. Ministerio de Salud, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. [https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis\\_mortalidad.pdf](https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf)
- Mirdita, M., Schütze, K., Moriwaki, Y., Heo, L., Ovchinnikov, S., & Steinegger, M. (2022). ColabFold: making protein folding accessible to all. *Nat Methods*, 19, 679–682. <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01488-1>
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectrum*, 4(2), 485–511. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>

- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2018). *Principios de bioquímica Lehninger* (C. M. Cuchillo Foix, Trans.; 7<sup>a</sup> ed.). Ediciones Omega, S.A.
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3(33). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
- Oddi, S., Scipioni, L., Totaro, A., Angelucci, C., Dufrusine, B., Sabatucci, A., Tortolani, D., Coletta, I., Alisi, M. A., Polenzani, L., Assfalg, M., Caltagirone, C., Dainese, E., & Maccarrone, M. (2019). The anti-inflammatory agent bindarit acts as a modulator of fatty acid-binding protein 4 in human monocytic cells. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51691-y>
- Ogata, H., Goto, S., Sato, K., Fujibuchi, W., Bono, H., & Kanehisa, M. (1999). KEGG: Kyoto Encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Research*, 27(1), 29–34,. <https://doi.org/10.1093/nar/27.1.29>
- Organización Mundial de la Salud. (2018, enero 29). *Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo*. <https://www.who.int/es/news/item/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows>
- Organización Mundial de la Salud. (2021, noviembre 11). *Neumonía*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
- 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*, 25(13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2018). Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. *TIP revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 21(Supl. 1), 65-87. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>
- Rai, K. R., Peterson, B. L., Appelbaum, F. R., Kolitz, J., Elias, L., Shepherd, L., Hines, J., Threatte, G. A., Larson, R. A., Cheson, B. D., & Schiffer, C. A. (2000). Fludarabine

- compared with chlorambucil as primary therapy for chronic Lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 343(24), 1750-1757.  
<https://doi.org/10.1056/nejm200012143432402>
- Ravindranath, P. A., Forli, S., Goodsell, D. S., Olson, A. J., & Sanner, M. F. (2015). AutoDockFR: Advances in protein-ligand docking with explicitly specified binding site flexibility. *PLOS Computational Biology*, 11(12), e1004586.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004586>
- Roldán Martínez, D. (2015). *Bioinformática: el ADN a un solo clic*. Ra-Ma S.A. Editorial y Publicaciones.
- Ryan, K. J., Ray, C. G., Ahmad, N., Drew, W. L., & Plorde, J. J. (2010). *Sherris Medical Microbiology* (5<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill Medical.
- Sáenz-Suárez, H., Lareo, L. R., Oribio-Quinto, C., Martínez-Mendoza, J., & Chávez-Zobel, A. (2011). Predicción computacional de estructura terciaria de las proteínas humanas Hsp27, aB-cristalina y HspB8. *Universitas scientiarum*, 16(1), 15-28.  
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=49917579002>
- Sanner, M. F. (1999). Python: a programming language for software integration and development. *Journal of molecular graphics & modelling*, 17(1), 57–61.
- Schmitt, B., Wendtner, C. M., Bergmann, M., Busch, R., Franke, A., Pasold, R., Schlag, R., Hopfinger, G., Hiddemann, W., Emmerich, B., & Hallek, M. (2002). Fludarabine combination therapy for the treatment of chronic Lymphocytic leukemia. *Clinical Lymphoma*, 3(1), 26-35. <https://doi.org/10.3816/clm.2002.n.008>
- Schrödinger, LLC. (2023). *The PyMOL Molecular Graphics System* (version 2.5.5). [Software]. <https://pymol.org/2/>
- Serezani, C. H., Ballinger, M. N., Aronoff, D. M., & Peters-Golden, M. (2008). Cyclic AMP: Master regulator of innate immune cell function. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 39(2), 127-132. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0091tr>

- Singh, S., Malik, B. K., & Sharma, D. K. (2007). Metabolic pathway analysis of *S. pneumoniae*: an in silico approach towards drug-design. *Journal of bioinformatics and computational biology*, 5(1), 135–153.  
<https://doi.org/10.1142/s0219720007002564>
- Sosa Delgado, N., Martinez Rojas, D., & Lugo, J. (2020). Serotipos vacunales y no vacunales de *Streptococcus pneumoniae* en niños de Latinoamérica: revisión del último reporte SIREVA II. *CES Medicina*, 34(3), 179–187.  
<https://doi.org/10.21615/cesmedicina.34.3.1>
- Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, 60, 273–343.  
<https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>
- Sterling, T., & Irwin, J. J. (2015). ZINC 15 – Ligand Discovery for Everyone. *J. Chem. Inf. Model.*, 55(11), 2324–2337. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00559>
- Stirban, A., Nandrea, S., Kirana, S., Götting, C., Veresiu, I. A., & Tschoepe, D. (2012). Benfotiamine counteracts smoking-induced vascular dysfunction in healthy smokers. *International Journal of Vascular Medicine*, 2012, 1-7.  
<https://doi.org/10.1155/2012/968761>
- The UniProt Consortium. (2020). UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49, 480-489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.  
<https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Utili, R. (2001). Le infezioni da germi gram-positivi resistenti ai trattamenti antibiotici [Gram-positive bacterial infections resistant to antibiotic treatment]. *Annali italiani di medicina interna : organo ufficiale della Societa italiana di medicina interna*, 16(4), 205–219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11799629>
- Vásquez Ludeña, G. D. (2022). Análisis y situación de salud: Situación epidemiológica de las neumonías bacterianas en el Perú, 2018 – 2022. *Boletín Epidemiológico*, 31(SE 35),

1551–1555.

[https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin\\_202235\\_02\\_115216.pdf](https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202235_02_115216.pdf)

Velázquez-Libera, J. L., Durán-Verdugo, F., Valdés-Jiménez, A., Núñez-Vivanco, G., & Caballero, J. (2020). LigRMSD: a web server for automatic structure matching and RMSD calculations among identical and similar compounds in protein-ligand docking. *Bioinformatics*, 36(9), 2912–2914.

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa018>

Volkamer, A., Griewel, A., Grombacher, T., & Rarey, M. (2010). Analyzing the topology of active sites: On the prediction of pockets and subpockets. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(11), 2041-2052. <https://doi.org/10.1021/ci100241y>

Volkamer, A., Kuhn, D., Grombacher, T., Rippmann, F., & Rarey, M. (2012). Combining global and local measures for structure-based druggability predictions. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(2), 360-372.

<https://doi.org/10.1021/ci200454v>

Walsh, C. T., & Wencewicz, T. A. (2014). Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. *The Journal of Antibiotics*, 67(1), 7-22.

<https://doi.org/10.1038/ja.2013.49>

Zlitni, S., Ferruccio, L. F., & Brown, E. D. (2013). Metabolic suppression identifies new antibacterial inhibitors under nutrient limitation. *Nature Chemical Biology*, 9(12), 796–804. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1361>

## **X. ANEXOS**

### **Anexo 1**

#### **Instalación de Programas:**

##### **➤ AutoDock Tools (MGL Tools)**

- Ir a la página web <https://ccsb.scripps.edu/mgltools/downloads/>
- Descargar la versión 1.5.7 para el sistema operativo Windows
- Una vez descargado, hacemos clic sobre el ejecutable
- Después de aceptar los términos y elegir la ruta de instalación, el cual debe estar en una carpeta exclusivamente creada para este programa.

##### **➤ PyMOL**

- Ir a la página web <https://pymol.org/2/>
- Una vez en la página, hacer click sobre “Download” para Windows
- Posteriormente, hacer click sobre “Buy License”. Seleccionar la opción de “Student/Teacher”. Llenamos los datos que se nos piden
- Al correo que hayamos puesto, nos llegará un enlace de descarga para la licencia.
- Una vez que lo descarguemos, hacemos clic sobre el ejecutable y seguimos los pasos de instalación.

##### **➤ LiSiCa PyMOL Plugin**

- Ir a la página web: <http://insilab.org/lisica-plugin/>
- Descargar el archivo lisica.py.
- Abra PyMOL y vaya a la pestaña superior “Plugin” → “Plugin Manager”.



- Seleccione la categoría “Install New Plugin” y haga clic en el botón “Choose file...”
- Agregue el archivo lisica.py. En la ventana seleccionar directorio de plugins, seleccione directorio y haga clic en “OK”.
- Cierra la ventana del Administrador de plugins. El complemento LiSiCA debe aparecer en “Plugin” → “LiSiCA”.

#### ➤ **Open Babel**

- Ir a la página web:  
<https://github.com/openbabel/openbabel/releases/tag/openbabel-3-1-1>
- Descargar el archivo “OpenBabel-3.1.1-x64.exe”
- Una vez descargado, hacemos clic sobre el ejecutable y seguimos los pasos predeterminados de instalación

#### ➤ **UCSF Chimera**

- Ir a la página web: <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/download.html>
- Descargar el archivo “chimera-1.17.1-win64.exe”
- Una vez descargado, hacemos clic sobre el ejecutable y seguimos los pasos predeterminados de instalación

#### ➤ **YASARA View**

- Ir a la página web: <http://yasara.org/viewdl.htm>
- Se personaliza la edición personal libre, a través de un formulario.
- Descargar el archivo “yasara-win64.exe”
- Una vez descargado, hacemos clic sobre el ejecutable y seguimos los pasos predeterminados de instalación.

## Anexo 2

### Páginas Web

→ AlphaFold Colab:

<https://colab.research.google.com/github/deepmind/alphafold/blob/main/notebooks/AlphaFold.ipynb>

→ Clustal Omega:

<https://wwwdev.ebi.ac.uk/Tools/jdispatcher/msa/clustalo>

→ Google colab:

<https://colab.research.google.com/>

→ PubChem:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

→ Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP):

<https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>

→ RCSB PDB:

<https://www.rcsb.org/search>

→ AutoDock Vina en colab (Adaptación del autor):

<https://colab.research.google.com/drive/11C7tR5Ecbv-4XzmAv23XRJ4xUav7FWVF?usp=sharing>

→ YASARA Minimization Server:

<http://yasara.org/minimizationserver.htm>

→ ZINC15 Database:

<https://zinc15.docking.org/substances/>

### Anexo 3

**Resultado de BLASTp para la secuencia objetivo en una búsqueda contrastada con el PDB (Altschul et al., 1990)**

<b>Job Title</b>	<b>TPS ST556</b>
<b>RID</b>	<a href="#">J3602ZT7016</a> Search expires on 10-09 01:40 am <a href="#">Download All</a> ▾
<b>Program</b>	BLASTP <a href="#">?</a> <a href="#">Citation</a> ▾
<b>Database</b>	pdb <a href="#">See details</a> ▾
<b>Query ID</b>	lcl Query_154925
<b>Description</b>	unnamed protein product
<b>Molecule type</b>	amino acid
<b>Query Length</b>	209
<b>Other reports</b>	<a href="#">Distance tree of results</a> <a href="#">Multiple alignment</a> <a href="#">MSA viewer</a> <a href="#">?</a>

Sequences producing significant alignments

Download

Select columns

Show

100

?

☒ select all 12 sequences selected

[GenPept](#)

[Graphics](#)

[Distance tree of results](#)

[Multiple alignment](#)

[MSA Viewer](#)

	Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Acc. Len	Accession
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Chain A. THIAMIN PHOSPHATE SYNTHASE [Bacillus subtilis]</a>	<a href="#">Bacillus subtilis</a>	174	174	98%	3e-54	41.75%	227	<a href="#">1G4T_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Crystal Structure of Bacillus subtilis Thiamin Phosphate Synthase Complexed with a Carboxylated Thiazole Phosphat...</a>	<a href="#">Bacillus subtilis</a>	174	174	98%	3e-54	41.75%	235	<a href="#">3O15_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Chain A. THIAMIN PHOSPHATE SYNTHASE [Bacillus subtilis]</a>	<a href="#">Bacillus subtilis</a>	172	172	98%	7e-54	41.26%	225	<a href="#">1G67_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Chain A. THIAMIN PHOSPHATE SYNTHASE [Bacillus subtilis]</a>	<a href="#">Bacillus subtilis</a>	173	173	98%	8e-54	41.26%	228	<a href="#">1G69_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Chain A. THIAMIN PHOSPHATE SYNTHASE [Bacillus subtilis]</a>	<a href="#">Bacillus subtilis</a>	172	172	98%	8e-54	41.26%	227	<a href="#">1G4E_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Chain A. THIAMIN PHOSPHATE SYNTHASE [Bacillus subtilis]</a>	<a href="#">Bacillus subtilis</a>	172	172	98%	8e-54	41.26%	226	<a href="#">1G4P_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Crystal Structure of Bacillus subtilis Thiamin Phosphate Synthase K159A [Bacillus subtilis]</a>	<a href="#">Bacillus subtilis</a>	172	172	98%	2e-53	41.26%	235	<a href="#">3O16_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Chain A. Thiamine phosphate pyrophosphorylase [Pyrococcus furiosus]</a>	<a href="#">Pyrococcus furiosus</a>	124	124	95%	5e-35	37.13%	215	<a href="#">1XI3_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">The Crystal Structure of Candida glabrata THI6, a Bifunctional Enzyme involved in Thiamin Biosynthesis of Eukaryote...</a>	<a href="#">Nakaseomyces glabrata</a>	119	119	88%	7e-31	39.22%	540	<a href="#">3NL2_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">The Crystal Structure of Candida glabrata THI6, a Bifunctional Enzyme involved in Thiamin Biosynthesis of Eukaryote...</a>	<a href="#">Nakaseomyces glabrata</a>	119	119	88%	1e-30	39.22%	540	<a href="#">3NM1_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Chain A. Probable thiamine-phosphate pyrophosphorylase [Mycobacterium tuberculosis]</a>	<a href="#">Mycobacterium tuberculosis</a>	82.0	82.0	93%	2e-18	26.57%	243	<a href="#">3O63_A</a>
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Structure of TenI from Bacillus subtilis [Bacillus subtilis]</a>	<a href="#">Bacillus subtilis</a>	56.2	56.2	81%	3e-09	26.59%	221	<a href="#">1YAD_A</a>

**Fuente:** Servicio en línea BLASTp

## Anexo 4

**Alineamiento en CLUSTAL Omega de secuencias de aminoácidos de AFC94415, 3CEU, 1XI3, 1G6C, 3O63 (Madeira et al., 2022)**

AFC94415	-----MFHFKLELLKLYFICGTTTCQGNLTYVVEEALKGGITLFQFREKGEGALEGL--	51
3ceu	-----MKLIIVTTP---TFFVEEDKIITALFEGLDILHLRKPETPAMYSERL-	45
1xi3	-----MNLRNKLKLYVITDR---RLKPESVESVREALGGATAIQMRIKNAPTR-----	45
1G4T	MTRISIREMMKEILLSVFYIMGSNNTKA-DPVTVVQKALKGATLYQFREKKGDALTGE---	56
3o63	----MHESRLASARLYLCTDAR-RERGDLAQFAEAALAGGVDDIIQLRKDGSPGELRFGPL	55
	: . : * ::*	
AFC94415	---EKLELAIQIKELCKKYNVPFIVNDIDLAMEIDADGVHVQGDDIGVDEIRKL-MPDK	107
3ceu	-----LTLPICKYHRRIVTHEHFYLKEEFNLMGIHLNARNPSEPHD-----YAG	89
1xi3	---EMYEIGTKLRQLTREYDALFFVDVRDVALAADGVQLGPEDMPIEVAKEI-APNL	101
1G4T	---ARIKFAEKAQAACREAGVPFIVNDDELALNLDKADGHIGQEDANAKEVRAA-IADM	112
3o63	QARDELAACEILADAHHRYGALFAVNDRADIARAAGADVHLHGQRDLPVNVARQILAPDT	115
	. . : .. : ::::	
AFC94415	IIGLSIRNEEFFQQSKVEYVDYVGVPVFDTSKDDAGGAIGYEGLLEMRK-LLPQMPLV	166
3ceu	HVSCSCHSVEEVKN-RKHFYDYVMFSPIYDSISKVNYSTYTAEELREAQAKIIDSKVM	148
1xi3	IIGASVYSLEEALAEKKGADYLGAGSVFPKTTEKEDARV-IGLEGLRKIV--ESVKIPVV	158
1G4T	ILGVSAAHTMSEVQAEEDGADYVLGPIYPPTETKKDTRAQGVSLIEAVRR-QGISPIIV	171
3o63	LIGRSTHPDPQAAAAAGDADYFCVGPCWPTPTPKGRA-APGLGLVRVAALGGDDKPWF	174
	:: * .: ** . . : : : * . :.	
AFC94415	AIGGIQTCHKIKDIKTNVDGVSIIAISAYAKNIEKTVREMSEQ-----	209
3ceu	ALGGINEDNLLAIKDFFGGGAVVLGDLWNKFDACLDAQNY-LAVIEHFKKLKCLAD	202
1xi3	AIGGINKDNAREVLKTGVDGIAVISAMGAEDVRKATEELRKIVEEVLG----	207
1G4T	GIGGITIDNAAPVIQAGADGVSMIAISQAEDPESAARKFREEIQTYKTGR----	222
3o63	AIGGINAQRLLPAVLDAGARRIVVRAITSADDPRAAAEQLRSALTAN-----	222
	::** :	

**Fuente:** Servicio en línea CLUSTAL Omega

## Anexo 5

Resultados de acoplamientos moleculares entre los receptores 1G6C y AFC94415 y los ligandos obtenidos en LiSiCa para cada receptor.

NOMBRE COMERCIAL	1G6C				AFC94415			
	ID	D1	D2	D3	ID	D1	D2	D3
Tiamina difosfato	ZINC000008215517	-9.32	-9.27	-9.31	71354	-9.79	-9.75	-9.80
Tiamina monofosfato	TPS	-8.53	-8.66	-8.64	TPS	-9.71	-9.74	-9.80
Bindarit	71354	-8.48	-8.46	-8.47	6076	-9.46	-9.44	-9.45
Benfotiamina	5282168	-8.12	-8.15	-8.08	ZINC000002015559	-9.40	-9.44	-9.44
Benfotiamina	2320	-8.10	-8.17	-8.10	3032771	-9.37	-9.34	-9.38
Adenosina monofosfato (AMP)	ZINC000003860156	-7.89	-7.92	-7.88	ZINC000008215517	-8.97	-8.56	-8.92
2-fluoro-9-(5-o-fosfonopentofuranosil)-9h-purin-6-amina	3368	-7.81	-7.80	-7.78	3368	-8.95	-8.88	-8.95
Detomidina	56032	-7.69	-7.70	-7.70	ZINC000003860156	-8.84	-8.73	-8.36
Fludarabina fosfato	30751	-7.65	-7.66	-7.65	43860	-8.78	-8.79	-8.80
4-amino-2-metil-5-difosfometilpirimidina	PIRI	-7.59	-7.59	-7.59	6083	-8.66	-8.64	-8.67
Benfotiamina	ZINC000002015559	-7.57	-7.60	-7.53	30751	-8.66	-8.60	-5.62
Benfotiamina	3032771	-7.51	-7.45	-7.48	100299	-8.64	-8.65	-8.65
Adenosina monofosfato	6083	-7.49	-7.48	-7.48	ZINC000030731290	-8.52	-8.87	-8.85
	ZINC000095618598	-7.48	-7.45	-7.46	ZINC000095618599	-8.37	-8.36	-8.36
Adenosina monofosfato (AMP)	6076	-7.47	-7.48	-7.50	5282168	-8.32	-8.28	-8.30
Adefovir	60172	-7.41	-7.41	-7.46	ZINC000002015558	-8.30	-8.35	-8.34
Tocladesina	100299	-7.41	-7.25	-7.41	2320	-8.30	-8.30	-8.27
Lamivudina monofosfato	ZINC000095618599	-7.36	-7.35	-7.27	ZINC000003590790	-8.00	-8.00	-8.00
Tiamina	ZINC000000049153	-7.36	-7.36	-7.35	56032	-7.94	-7.95	-7.95
Triciribina fosfato	43860	-7.23	-7.33	-7.23	ZINC000000049153	-7.89	-7.88	-7.90
Lamivudina monofosfato	ZINC000002583631	-7.23	-7.18	-7.18	ZINC000095618598	-7.66	-7.69	-7.84
Lamivudina monofosfato	ZINC000003590790	-7.19	-7.19	-7.16	39214	-7.50	-7.54	-7.53
Cidofovir	ZINC000001530600	-7.18	-7.15	-7.18	60172	-7.50	-7.59	-7.54
Monofosfato de tioantina	ZINC000077874208	-7.18	-7.19	-7.18	PIRI	-7.45	-7.69	-7.66
Nimustina	ZINC000003979156	-7.18	-7.18	-7.19	ZINC000003979156	-7.43	-7.45	-7.45
Benfotiamina	ZINC000002015558	-7.15	-8.01	-7.95	ZINC000002583631	-7.40	-7.42	-7.40
Fosfato de piridoxal	ZINC000001532514	-7.03	-7.03	-7.05	ZINC000001532514	-7.38	-7.44	-7.48
Monofosfato de 6-metiltioguanosina	ZINC000030731290	-7.02	-7.02	-7.03	ZINC000077874208	-7.38	-7.37	-7.40

Fosfato de piridoxal	1051	-7.01	-7.02	-6.98	ZINC000001530600	-7.26	-7.27	-7.27
Pirofosfato de isopentenilo	1195	-7.01	-7.00	-6.98	1051	-7.23	-7.28	-7.24
Nimustina	39214	-6.92	-6.90	-6.91	1021	-7.15	-7.17	-7.13
Tiamina	1130	-6.69	-6.68	-6.68	ZINC000095908875	-7.10	-7.07	-7.08
AMPA	1221	-6.66	-6.66	-6.66	1130	-7.10	-7.14	-7.10
Bencilacetato	ZINC000000154564	-6.66	-6.68	-6.66	ZINC000000154564	-6.93	-7.00	-7.00
4-metil-5-(2-fosfonatooxietil)tiazol(2-)	TZ	-6.45	-6.47	-6.46	TZ	-6.89	-6.88	-6.92
Pramipexol	ZINC000003781664	-6.33	-6.33	-6.34	1195	-6.88	-6.59	-6.71
Sulfato de 3-hidroxi-4-aminopiridina	ZINC000095618864	-6.32	-6.31	-6.33	ZINC000003869580	-6.72	-6.73	-6.73
Porfobilinógeno	1021	-6.31	-6.32	-6.33	5245	-6.70	-6.68	-6.70
Hidroxicotinina	ZINC000003869580	-6.29	-6.30	-6.30	ZINC000001531009	-6.53	-6.54	-6.53
Hidroxicotinina	ZINC000095908875	-6.23	-6.24	-6.24	ZINC000003831352	-6.42	-6.42	-6.45
1-Metil-L-histidina	92105	-6.00	-5.99	-5.99	ZINC000003781664	-6.30	-6.29	-6.30
Dexpramipexol	ZINC000003831352	-6.00	-5.92	-5.94	92105	-6.12	-6.15	-6.10
Risedronato	ZINC000001531009	-6.00	-5.99	-6.01	1221	-6.10	-6.25	-6.20
Risedronato	5245	-5.89	-5.90	-5.91	ZINC000003803652	-6.10	-6.07	-6.10
Risedronato	27304	-5.80	-5.66	-5.66	68740	-6.08	-6.05	-6.07
3-Metil-L-histidina	64969	-5.79	-5.78	-5.78	6274	-6.03	-6.02	-5.90
L-histidina	6274	-5.79	-5.79	-5.78	ZINC000006661227	-5.87	-5.87	-5.88
Risedronato	ZINC000024740492	-5.79	-5.63	-5.80	64969	-5.83	-5.80	-5.80
Ácido metilimidazolacético	75810	-5.69	-5.68	-5.68	ZINC000003830813	-5.80	-5.80	-5.78
Histidina	ZINC000006661227	-5.64	-5.65	-5.65	3305	-5.74	-5.75	-5.74
Zoledronato	ZINC000003803652	-5.38	-5.38	-5.38	ZINC00009561886	-5.59	-5.62	-5.55
Zoledronato	68740	-5.33	-5.38	-5.34	27304	-5.50	-5.50	-5.50
ácido etidróico	3305	-5.03	-5.02	-5.02	ZINC000024740492	-5.50	-5.52	-5.49
ácido etidróico	ZINC000003830813	-4.99	-5.02	-5.01	75810	-5.37	-5.36	-5.43
1-metilhistamina	3614	-4.85	-4.86	-4.84	ZINC000000160790	-4.93	-4.88	-4.94
5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol	ZINC000000160790	-4.49	-4.40	-4.49	10783	-4.52	-4.53	-4.52
Clometiazol	10783	-4.36	-4.36	-4.35	3614	-4.50	-4.50	-4.50

+ La tabla presenta los resultados del acoplamiento molecular de 57 ligandos y los receptores 1g6c, 2tps y AFC94415. Se realizaron 3 repeticiones (D1, D2, D3), y la escala refleja la energía libre (Kcal/mol) de menor a mayor. La codificación de colores en las celdas se ha empleado para resaltar los siguientes elementos: celdas rojas indican difosfato de tiamina y tiamina, mientras que las celdas amarillas representan pirimidina, tiazol y tiamina monofosfato.

**Fuente:** Programa AutoDock Vina versión 1.2

## Anexo 6

**Resultados del programa LiSiCa, para las bases de datos PubChem y Zinc15, contra los sustratos pirimidina y tiazol, y la tiamina monofosfato.**

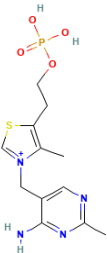
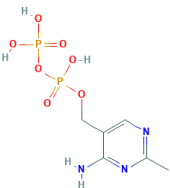
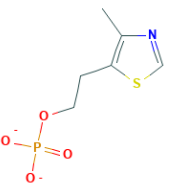
PUBCHEM						ZINC15					
TMP		PIR		TZ		TMP		PIR		TZ	
ID	Similitud	ID	Similitud	ID	Similitud	ID	Similitud	ID	Similitud	ID	Similitud
1130	0.65	1051	0.55	10783	0.57	ZINC000008215517	0.70	ZINC000001532514	0.55	ZINC000000160790	0.69
2320	0.47	1023	0.50	6274	0.50	ZINC000000049153	0.65	ZINC000006827695	0.50	ZINC000006661227	0.50
3032771	0.47	6076	0.48	64969	0.47	ZINC000002015558	0.47	ZINC000077874208	0.48	ZINC000001532514	0.45
5282168	0.47	27304	0.47	92105	0.47	ZINC000002015559	0.47	ZINC000024740492	0.47	ZINC000003803652	0.45
6083	0.45	100299	0.46	3614	0.47	ZINC000030731290	0.47	ZINC000001531009	0.46	ZINC000001531009	0.43
43860	0.44	5245	0.46	1021	0.45	ZINC000095618599	0.46	ZINC000003830813	0.45	ZINC000003781664	0.42
56032	0.44	1195	0.45	1051	0.45	ZINC000095618598	0.46	ZINC000003979156	0.44	ZINC000003869580	0.42
3368	0.44	3305	0.45	68740	0.45	ZINC000003590790	0.46	ZINC000001530600	0.44	ZINC000003831352	0.42
30751	0.44	39214	0.44	1221	0.44	ZINC000002583631	0.46	ZINC000095618864	0.43	ZINC000095908875	0.42
71354	0.44	60172	0.44	75810	0.44	ZINC000003860156	0.45	ZINC000008215517	0.42	ZINC000000154564	0.41

- + Las celdas sombreadas de gris representan los resultados duplicados, la cual se eliminará 1 de ellos.
- + Las celdas con sombreado rojo representan moléculas de ácido fosfórico que se eliminaron de las pruebas.
- + Se presentan 54 ligandos del total.

**Fuente:** Extensión LiSiCa de PyMOL

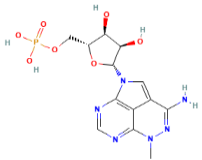
## Anexo 7

### Análisis de residuos clave e interacciones moleculares

Ligando Id base de datos	Gráfico 2D	Ligando Nombre comercial	AFC94415			1G6C		
			Afinidad (Kcal/mol)	Aminoácidos y Tipos de Enlaces		Afinidad (Kcal/mol)	Aminoácidos y Tipos de Enlaces	
				Enlaces puente de Hidrógeno	Interacción hidrofóbica		Enlaces puente de Hidrógeno	Interacción hidrofóbica
PubChem: <a href="#">1131</a>		Monofosfato de tiamina (producto)	-9.75	GLN39, ASN74, SER140, LYS141, GLY169, GLY170, ILE171, ILE190, SER191	TYR10, LYS141, ILE190, <b>HIS89</b>	-8.61	GLN49, ASN84, THR148, GLY179, GLY180, ILE181, ILE200, SER201	THR148, LYS151, VAL176, <b>HIS99</b>
PubChem: <a href="#">217</a>		Pirimidina (sustrato)	-7.60	GLN39, GLN92, LYS141, <b>ARG114</b> , <b>LYS141</b>	TYR10, HIS89, <b>HIS89</b>	-7.59	GLN49, ARG51, ASN84, <b>ARG51</b> , <b>LYS53</b> , <b>HIS99</b> , <b>LYS151</b>	VAL176, ILE178, <b>HIS99</b>
PubChem: <a href="#">25245616</a>		Tiazol (sustrato)	-6.90	SER140, LYS141, GLY169, GLY170, ILE171, ILE190, SER191	ILE12, LYS141, ILE168	-6.46	THR148, GLY179, GLY180, ILE181, ILE200, SER201	THR148, LYS151, ILE178





PubChem: <a href="#">43860</a>		Fosfato de triciribina	-8.79	ASN74, HIS89, SER112, GLY133, LYS141, <b>LYS141</b>	LYS141, ILE168	-7.26	ARG51, ASN84, LYS151	LYS151, ILE178, <b>LYS151</b>
--------------------------------	---	------------------------	-------	---	----------------	-------	----------------------	-------------------------------

+ Datos de las interacciones moleculares obtenidos de los cálculos de AutoDock Vina en la estructura modelada y la estructura cristalizada 1G6C.

+ La tabla muestra la comparación entre la estructura modelada AFC94415 y la estructura cristalizada 1G6C. Además, se han incluido los ligandos de referencia.

+ La selección de colores generados automáticamente por el programa en línea PLIP.

- Puentes de sal: ...■ - Interacción de cationes- $\pi$ : ...■ - Apilamiento  $\pi$ : ...■ - Enlace halógeno: ...■

**Fuente:** Elaboración propia con el uso del programa en línea PLIP

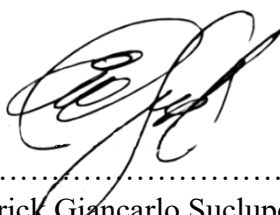
## CONSTANCIA DE APROBRACION DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo, Erick Giancarlo Suclupe Farro, Asesor(a) de la Tesis “ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LA ENERGÍA LIBRE DE UNIÓN POR ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE FÁRMACOS CON POTENCIAL INHIBITORIO DE LA ENZIMA TIAMINA FOSFATO SINTASA DE *Streptococcus pneumoniae*”, a cargo de las Bach. Guido Michael Sánchez Rojas, como investigador principal.

Luego de una revisión exhaustiva del documento, constato que la misma tiene un índice de similitud del **12%**, el cual es verificable en el reporte de similitud del programa Turnitin.

El programa realizó un análisis a dicho informe concluyó que cada coincidencia detectada no constituye plagio. A mi leal saber y entender la tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Lambayeque, 15 de enero de 2024



.....  
Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro  
DNI: 44137703  
ASESOR

# Análisis computacional de la energía libre de unión por acoplamiento molecular de fármacos con potencial inhibitorio de la enzima tiamina fosfato sintasa de *Streptococcus pneumoniae*

## INFORME DE ORIGINALIDAD

12%

INDICE DE SIMILITUD

11%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL  
ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://repositorio.xoc.uam.mx">repositorio.xoc.uam.mx</a>	1%
Fuente de Internet		

2	<a href="http://repository.udca.edu.co">repository.udca.edu.co</a>	1%
Fuente de Internet		

3	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a>	<1%
Fuente de Internet		

4	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a>	<1%
Fuente de Internet		

5	<a href="http://bdigital.unal.edu.co">bdigital.unal.edu.co</a>	<1%
Fuente de Internet		

6	Submitted to Universidad Catolica Los Angeles de Chimbote	<1%
Trabajo del estudiante		

7	<a href="http://epdf.pub">epdf.pub</a>	<1%
Fuente de Internet		

[repository.uamerica.edu.co](http://repository.uamerica.edu.co)

Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro  
DNI: 44137703  
ASESOR



8

Fuente de Internet

&lt;1 %

9

[sedici.unlp.edu.ar](http://sedici.unlp.edu.ar)

Fuente de Internet

&lt;1 %

10

["Enciclopedia concisa de bioquímica", Walter de Gruyter GmbH, 1997](#)

Publicación

&lt;1 %

11

[patents.google.com](http://patents.google.com)

Fuente de Internet

&lt;1 %

12

[repositorio.unal.edu.co](http://repositorio.unal.edu.co)

Fuente de Internet

&lt;1 %

13

[tesis.ipn.mx](http://tesis.ipn.mx)

Fuente de Internet

&lt;1 %

14

[docplayer.com.br](http://docplayer.com.br)

Fuente de Internet

&lt;1 %

15

[repositorio.uwiener.edu.pe](http://repositorio.uwiener.edu.pe)

Fuente de Internet

&lt;1 %

16

[Submitted to ITESM: Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey](#)

Trabajo del estudiante

&lt;1 %

17

[lingvo.adu.by](http://lingvo.adu.by)

Fuente de Internet

&lt;1 %

18

[www.dspace.uce.edu.ec:8080](http://www.dspace.uce.edu.ec:8080)

Fuente de Internet

&lt;1 %

  
Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro  
DNI: 44137703

ASESOR

19 repositorio.uchile.cl <1 %  
Fuente de Internet

20 repositorio.uladech.edu.pe <1 %  
Fuente de Internet

21 repositorio.uta.edu.ec <1 %  
Fuente de Internet

22 doaj.org <1 %  
Fuente de Internet

23 doku.pub <1 %  
Fuente de Internet

24 eprints.zu.edu.ua <1 %  
Fuente de Internet

25 www.csambientales.buap.mx <1 %  
Fuente de Internet

26 www.jove.com <1 %  
Fuente de Internet

27 www.scielosp.org <1 %  
Fuente de Internet

28 Submitted to Universidad del Valle de Guatemala <1 %  
Trabajo del estudiante

29 repositorio.unab.cl <1 %  
Fuente de Internet

30 www.biorxiv.org



Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro  
DNI: 44137703  
ASESOR

<1 %

31

[www2.mdpi.com](http://www2.mdpi.com)

Fuente de Internet

<1 %

32

[core.ac.uk](http://core.ac.uk)

Fuente de Internet

<1 %

33

[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

Fuente de Internet

<1 %

34

[repositorio.ucp.edu.pe](http://repositorio.ucp.edu.pe)

Fuente de Internet

<1 %

35

Martin Malý, Petr Kolenko, Jan Stránský, Leona Švecová et al. " Tetracycline-modifying enzyme TetX from ", Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications, 2023

Publicación

<1 %

36

Peiqi Liu, Qian Li, Guanghao Zhu, Tiantian Zhang, Dongzhu Tu, Feng Zhang, Moshe Finel, Yuqi He, Guangbo Ge. "Characterization of the glucuronidating pathway of pectolinarigenin, the major active constituent of the Chinese medicine Daji, in humans and its influence on biological activities", Journal of Ethnopharmacology, 2023

Publicación

<1 %

Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro

DNI: 44137703

ASESOR

37 Submitted to Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann <1 %  
Trabajo del estudiante

---

38 choa.org <1 %  
Fuente de Internet

---

39 opus4.kobv.de <1 %  
Fuente de Internet

---

40 www.acnur.org <1 %  
Fuente de Internet

---

41 Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA <1 %  
Trabajo del estudiante

---

42 es.unionpedia.org <1 %  
Fuente de Internet

---

43 rcastoragev2.blob.core.windows.net <1 %  
Fuente de Internet

---

44 www.massgeneral.org <1 %  
Fuente de Internet

---

45 1library.co <1 %  
Fuente de Internet

---

46 Pizarro Black, Trinidad Francisca. "Identificacion, seleccion e implementacion de nuevos metodos para la biosintesis de ironas.", Pontificia Universidad Catolica de Chile (Chile), 2021 <1 %  
Publicación



Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro  
DNI: 44137703  
ASESOR



47

[aquadocs.org](http://aquadocs.org)

Fuente de Internet

&lt;1 %

48

[diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)

Fuente de Internet

&lt;1 %

49

[es.slideshare.net](http://es.slideshare.net)

Fuente de Internet

&lt;1 %

50

[www.scribd.com](http://www.scribd.com)

Fuente de Internet

&lt;1 %

51

Yadav Sangeeta Muthyalaiah, Sumathy Arockiasamy, Abhinand P. A. "Exploring the molecular interactions and binding affinity of resveratrol and calcitriol with RAGE and its intracellular proteins and kinases involved in colorectal cancer", Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2023

Publicación

&lt;1 %

52

[bibliotecadigital.exactas.uba.ar](http://bibliotecadigital.exactas.uba.ar)

Fuente de Internet

&lt;1 %

53

[dokumen.pub](http://dokumen.pub)

Fuente de Internet

&lt;1 %

54

[ebuah.uah.es](http://ebuah.uah.es)

Fuente de Internet

&lt;1 %

55

[eprints.uanl.mx](http://eprints.uanl.mx)

Fuente de Internet

&lt;1 %

[openaccess.uoc.edu](http://openaccess.uoc.edu)

Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro

DNI: 44137703

ASESOR



56

Fuente de Internet

&lt;1 %

57

riunet.upv.es

Fuente de Internet

&lt;1 %

58

web.cnqfcolombia.org

Fuente de Internet

&lt;1 %

59

worldwidescience.org

Fuente de Internet

&lt;1 %

60

www.solofici.org

Fuente de Internet

&lt;1 %

61

www.uco.es

Fuente de Internet

&lt;1 %

62

www1.udla.mx

Fuente de Internet

&lt;1 %

63

Beltran, Susana María. "Investigating Mechanotransduction Behaviors of Natural and Engineered Molecular Sensors for Patient-Tailored Treatment Paradigms and Regenerative Rehabilitation.", Carnegie Mellon University, 2023

Publicación

&lt;1 %

64

Divya Jhinjaria, Aman Chandra Kaushik, Shakti Sahi. "A high-throughput structural dynamics approach for identification of potential agonists of FFAR4 for type 2

Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro

DNI: 44137703

ASESOR

&lt;1 %

65

Scheirer, Jessica Louise Kohut. "Biological Function of PALI1 in Era-Positive Breast Cancer and Mechanisms of Action", The University of Texas Health Science Center at San Antonio, 2023

Publicación

<1 %

66

Toro, Daniela Paula Herrera. "Ingeniería Racional de la Enzima Resveratrol O-Metiltransferasa para la síntesis biológica de Pinoestilbeno", Pontificia Universidad Católica de Chile (Chile), 2022

Publicación

<1 %

67

buleria.unileon.es

Fuente de Internet

<1 %

68

ccd.ucam.edu

Fuente de Internet

<1 %

69

dehesa.unex.es:8443

Fuente de Internet

<1 %

70

dialnet.unirioja.es

Fuente de Internet

<1 %

71

docplayer.es

Fuente de Internet

<1 %

72

doi.org

Fuente de Internet

Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro

DNI: 44137703

ASESOR

<1 %

73

[dspace.ucuenca.edu.ec](https://dspace.ucuenca.edu.ec)

Fuente de Internet

<1 %

74

[dspace.usalca.cl](https://dspace.usalca.cl)

Fuente de Internet

<1 %

75

[elifesciences.org](https://elifesciences.org)

Fuente de Internet

<1 %

76

[gredos.usal.es](https://gredos.usal.es)

Fuente de Internet

<1 %

77

[idoc.pub](https://idoc.pub)

Fuente de Internet

<1 %

78

[monografias.ufma.br](https://monografias.ufma.br)

Fuente de Internet

<1 %

79

[noesis.uis.edu.co](https://noesis.uis.edu.co)

Fuente de Internet

<1 %

80

[raccefyn.co](https://raccefyn.co)

Fuente de Internet

<1 %

81

[repositorio.ufla.br](https://repositorio.ufla.br)

Fuente de Internet

<1 %

82

[repositorio.unne.edu.ar](https://repositorio.unne.edu.ar)

Fuente de Internet

<1 %

83

[repositorio.uo.edu.cu](https://repositorio.uo.edu.cu)

Fuente de Internet

<1 %



Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro  
DNI: 44137703  
ASESOR

84	<a href="https://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
85	<a href="https://repositorioinstitucional.buap.mx">repositorioinstitucional.buap.mx</a> Fuente de Internet	<1 %
86	<a href="https://stutzartists.org">stutzartists.org</a> Fuente de Internet	<1 %
87	<a href="https://vmechanm.blogspot.com">vmechanm.blogspot.com</a> Fuente de Internet	<1 %
88	<a href="https://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a> Fuente de Internet	<1 %
89	<a href="https://www.frontiersin.org">www.frontiersin.org</a> Fuente de Internet	<1 %
90	Jesús M. López O., Yarelys P. Bravo R., Adolfo E. Ensuncho M. "Acoplamiento molecular de potenciales inhibidores de Niemann Pick C1, involucrada en la transmisión del virus del Ébola", Facultad de Ciencias Básicas, 2022 Publicación	<1 %
91	Jesús Águila León. "Modelo y desarrollo de un sistema de gestión óptima para una microrred empleando algoritmos bio-inspirados", Universitat Politecnica de Valencia, 2023 Publicación	<1 %
92	<a href="https://www.revistaciencia.amc.edu.mx">www.revistaciencia.amc.edu.mx</a> Fuente de Internet	<1 %

Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro

DNI: 44137703

ASESOR



---

Excluir citas      Activo

Excluir coincidencias      Apagado

Excluir bibliografía      Activo



Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro

DNI: 44137703

ASESOR

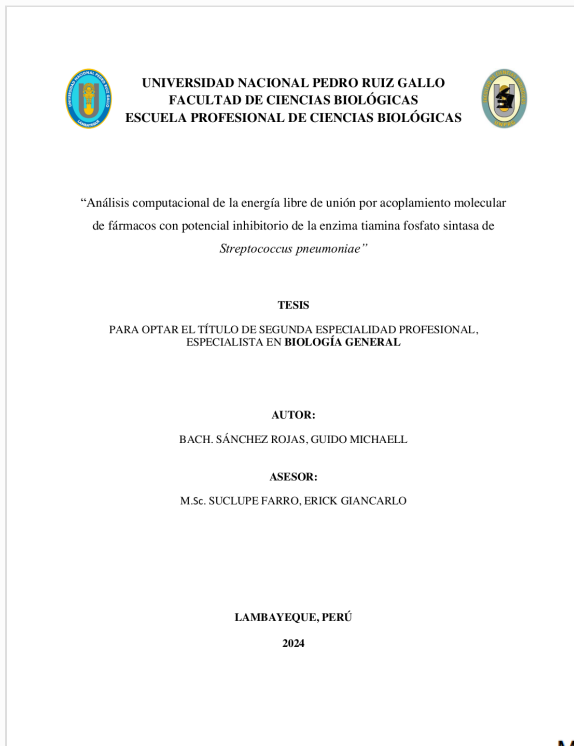



## Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Guido Sanchez Rojas  
Título del ejercicio: Quick Submit  
Título de la entrega: Análisis computacional de la energía libre de unión por aco...  
Nombre del archivo: enzima\_tiamina\_fosfato\_sintasa\_de\_Streptococcus\_pneumon...  
Tamaño del archivo: 3.81M  
Total páginas: 58  
Total de palabras: 12,904  
Total de caracteres: 78,194  
Fecha de entrega: 28-ene.-2024 11:05a. m. (UTC-0500)  
Identificador de la entre... 2280141437



  
Ms.C. Erick Giancarlo Suclupe Farro  
DNI: 44137703  
ASESOR





UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN



### ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACION N° 006-2024-FCCBB-UI

Siendo las 08:00 horas del día 19 de enero de 2024, se reunieron los Miembros del Jurado evaluador de la tesis titulada **"Análisis computacional de la energía libre de unión por acoplamiento molecular de fármacos con potencial inhibitorio de la enzima tiamina fosfato sintasa de *Streptococcus pneumoniae*"**, con la finalidad de evaluar y calificar la sustentación de la tesis antes mencionada, conformada por los siguientes docentes:

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza  
Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín  
MSc. Adela Jaramillo Llontop  
MSc. Erick Giancarlo Suclupe Farro

Presidenta  
Secretario  
Vocal  
Asesor

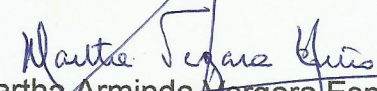
Acto de sustentación fue autorizado por Resolución N° 016-2024-VIRTUAL-FCCBB/D, de fecha 18 de enero de 2024.

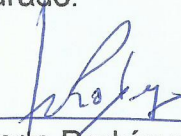
La Tesis presentada y sustentada por el Bachiller **GUIDO MICHAELL SÁNCHEZ ROJAS**, tuvo una duración de 30... minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones de los miembros del jurados; se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de ( Bueno ) ( 17 ) en la escala vigesimal.

Por lo que el Bachiller **GUIDO MICHAELL SÁNCHEZ ROJA** queda **APTO** para obtener el título profesional de Licenciado en Biología de acuerdo con la Ley Universitaria 30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Siendo las 9:45 msc dio por concluido el presente acto académico, dándose conformidad al presente acto, con la firma de los miembros del jurado.

Firman:

  
Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza,  
Presidenta

  
Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín,  
Secretario

  
MSc. Adela Jaramillo Llontop,  
Vocal

  
MSc. Erick Giancarlo Suclupe Farro,  
Asesor