



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BIOQUÍMICA Y QUÍMICA

**ESTUDIO *in silico* DEL POTENCIAL INHIBITORIO DE LOS
METABOLITOS SECUNDARIOS DE CINCO ESPECIES
VEGETALES SOBRE LA ENZIMA 6QCN ASOCIADA AL
ENVEJECIMIENTO Y METABOLISMO**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORA:

FIGUEROA MIRANDA SOLANGE JANAI

Riobamba – Ecuador

2024



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BIOQUÍMICA Y QUÍMICA

**ESTUDIO *in silico* DEL POTENCIAL INHIBITORIO DE LOS
METABOLITOS SECUNDARIOS DE CINCO ESPECIES
VEGETALES SOBRE LA ENZIMA 6QCN ASOCIADA AL
ENVEJECIMIENTO Y METABOLISMO**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORA: FIGUEROA MIRANDA SOLANGE JANAI

DIRECTOR: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA M.Sc.

Riobamba – Ecuador

2024

©2024, Solange Janai Figueroa Miranda

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Solange Janai Figueroa Miranda, declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular es de mi autoría y los resultados de este son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 15 de mayo de 2024



Solange Janai Figueroa Miranda

0604687673

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular; Tipo: Proyecto de Investigación, **ESTUDIO *in silico* DEL POTENCIAL INHIBITORIO DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS DE CINCO ESPECIES VEGETALES SOBRE LA ENZIMA 6QCN ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO Y METABOLISMO**, realizado por la señorita: **FIGUEROA MIRANDA SOLANGE JANAI**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

FIRMA

FECHA

BQF. Monica Jimena Concha Guaila., M.Sc.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL



2024-05-15

BQF. Diego Renato Vinuesa Tapia., M.Sc.
DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR



2024-05-15

BQF. John Marcos Quispillo Moyota., M.Sc.
ASESOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR



2024-05-15

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a mis padres Amparito Miranda y Ruperto Figueroa que me apoyaron desde pequeña para poder cumplir mis metas, a mis hermanos Samir y Hector quienes con sus ocurrencias mejoraron los malos momentos he hicieron de un buen día el mejor de todos. Para mi abuelito Hector Miranda quien me dio fuerzas en los días de flaqueza y me apoyó incondicionalmente. Al amor de mi vida Josue Ortiz quien me dio su tiempo, paciencia y mucho cariño en todo momento, a mis pequeños angelitos quienes estuvieron en todas las noches de desvelo y a mi amiga Katherine que me ayudó en todo momento.

Solange

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios que ha guiado mis pasos desde pequeña y ha hecho todo esto posible. A mis padres, mis hermanos y abuelito por su apoyo incondicional. Al BQF. Diego Vinueza, BQF. Jhon Quispillo y a cada docente que me compartió su conocimiento conmigo.

Solange

INDICE DE CONTENIDO

INDICE DE TABLAS.....	viii
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	ix
ÍNDICE DE ANEXOS	x
RESUMEN.....	xi
SUMMARY/ABSTRACT	xii
INTRODUCCION	1

CAPÍTULO I

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3
1.1. Planteamiento del problema.....	3
1.2. Problema General de Investigación.....	3
1.3. Problemas específicos de investigación	4
1.4. Objetivos	4
1.4.1. <i>Objetivo general</i>	4
1.4.2. <i>Objetivos específicos</i>	4
1.5. Justificación	4
1.6. Justificación teórica	5
1.7. Justificación metodológica.....	5

CAPÍTULO II

2. Marco teórico	6
2.1. Antecedentes de investigación.....	6
2.2. Referencias teóricas	6
2.2.1. <i>Sirtuinas</i>	6
2.2.2. <i>Sirtuina 2 (6QCN)</i>	6
2.2.3. <i>Mecanismo de acción de las sirtuina 2</i>	7
2.2.4. <i>Sirtuina 2 en el ciclo celular</i>	7
2.2.5. <i>Inhibición de la SIRT2</i>	7
2.2.6. <i>Flavonoides</i>	7
2.2.7. <i>Función de los flavonoides en el cáncer</i>	8
2.2.8. <i>Quercetina y su sitio de unión</i>	8

2.2.9. <i>Parámetros farmacocinéticos en estudios</i>	8
2.2.10. <i>Docking</i>	9
2.2.11. <i>Docking con SwissDock</i>	9
2.2.12. <i>Drug-likeness</i>	9
2.2.13. <i>Plantas componentes y propiedades</i>	10
2.2.13.1. <i>Bidens andicola</i>	8
2.2.13.2. <i>Oreocallis grandiflora</i>	8
2.2.13.3. <i>Passiflora manicata</i>	8
2.2.13.4. <i>Myrcianthes hali</i>	9
2.2.13.5. <i>Buddleja japonica</i>	9

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA	12
3.1. Enfoque de investigación	12
3.2. Diseño:	12
3.2.1. <i>Según la manipulación o no de la variable independiente</i>	12
3.2.2. <i>Según las intervenciones en el trabajo de campo</i>	12
3.3. Población y Planificación, selección y cálculo del tamaño de la muestra	12
3.4. Muestra	12
3.4.1. <i>Criterios de Inclusión</i>	12
3.4.2. <i>Criterios de exclusión</i>	13
3.5. Métodos, técnicas e instrumentos de investigación	13

CAPÍTULO IV

4. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	15
4.1 Análisis de resultados	48

CONCLUSIONES	50
---------------------------	----

RECOMENDACIONES	51
------------------------------	----

GLOSARIO

BIBLIOGRAFÍA

INDICE DE TABLAS

Tabla 4-1: Nombres y SMILES de las moléculas de estudio.....	15
Tabla 4-2: Moléculas propuestas para análisis de perfil ADME y acoplamiento molecular	16
Tabla 4-3: Moléculas propuestas para análisis de perfil ADME y acoplamiento molecular	17
Tabla 4-4: Parámetros farmacocinéticos de las moléculas de las cinco especies vegetales seleccionadas.....	19
Tabla 4-5: Características de lipofilicidad de los constituyentes de los flavonoides de 5 especies vegetales.....	20
Tabla 4-6: Solubilidad en agua de los flavonoides de cada especie vegetal	21
Tabla 4-7: Naturaleza Druglikeness y Química Medicinal de los flavonoides de 5 especies vegetales.....	24
Tabla 4-8: Unión enzima ligando de las especies <i>Oreocallis grandiflora</i> , <i>Passiflora manicsta</i> y <i>Myrciantes halii</i>	44
Tabla 4-9: Energía de unión enzima ligando de la especie <i>Buddleja japonica</i>	45
Tabla 4-10: Energía de unión enzima ligando de la especie <i>Bidens andicola</i>	46
Tabla 4-11: Parámetros farmacocinéticos de la quercetina.....	46
Tabla 4-12: Características de lipofilicidad de la quercetina.....	47
Tabla 4-13: Características de solubilidad en agua de la quercetina.....	47
Tabla 4-14: Naturaleza Druglikeness y Química Medicinal de la quercetina.....	47

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 3-1: Diagrama de flujo de Docking Ciego	13
Ilustración 4-1: Modelo de huevo hervido de los flavonoides de 5 especies vegetales	25
Ilustración 4-2: Diagramas esquemáticos del radar de biodisponibilidad.....	27
Ilustración 4-3: Diagramas esquemáticos del radar de biodisponibilidad.....	28
Ilustración 4-4: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula Quercetin 3-o-glucor.....	29
Ilustración 4-5: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula Quercetin 3-o-rutinos....	30
Ilustración 4-6: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula isovitexina.....	32
Ilustración 4-7: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula isoorientina	33
Ilustración 4-8: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula Quercetina 3-o-gala.....	33
Ilustración 4-9: Docking Ciego de la molécula Quercetin 3-o-glucosido.....	34
Ilustración 4-10: Dockin Ciego de la enzima 6QCN con la molécula luteolina	35
Ilustración 4-11: Docking Ciego con la enzima 6QCN y la molécula (i)	36
Ilustración 4-12: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula apigenina.....	37
Ilustración 4-13: Docking Ciego de la enzima 6QCN y la molécula k.....	38
Ilustración 4-14: Dockin Ciego con la enzima 6QCN con la molécula diosmetina.....	39
Ilustración 4-15: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula m	40
Ilustración 4-16: Docking Ciego con la molécula 2 Biddens (n)	41
Ilustración 4-17: Docking Ciego molécula ñ	42
Ilustración 4-18: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molecula o	43
Ilustración 4-19: Docking Ciego de la enzima 6QCN con molécula p	44

RESUMEN

La investigación de nuevos fármacos representa un inversión de riesgo para industria todo ello en dependencia del área terapéutica, por tanto los costos asociados al cáncer son los más altos, así la presión en el vencimiento de patentes y otras restricciones han hecho que la industria farmacéutica aumente la eficiencia en la investigación, de tal manera el objetivo de la investigación fue analizar *in silico* el potencial inhibitorio de los flavonoides presentes en cinco especies vegetales sobre la enzima 6QCN. La metodología implementada tuvo un enfoque cualitativo en donde no se manipularon variables y se estudió las moléculas en su contexto natural, las moléculas estudiadas fueron escogidas de la composición química de cuatro plantas de la flora ecuatoriana y una extranjera de Asia y su blanco fue la enzima 6QCN que tiene como ligando ya establecido la quercetina para la comparación se utilizó la herramienta SwissADME y UCSF Chimera para las moléculas y para el Docking molecular SwissDock, en base a esto se compararon las propiedades del perfil ADME del ligando base y los flavonoides de las cinco especies vegetales seleccionadas en donde se encontraron moléculas con propiedades similares a la quercetina y en tanto a la afinidad de unión todas mostraron mejor afinidad. De tal manera se concluyó que existen otras opciones diferentes a la quercetina con propiedades similares y energía de unión más favorable al fármaco ya establecido como ligando de la enzima 6QCN así los datos obtenidos del acoplamiento molecular indicaron una alta probabilidad de que las moléculas estudiadas sean posibles candidatas para terapia farmacológica.

PALABRAS CLAVE: <FARMACOCINÉTICA> <INHIBICIÓN> <FLAVONOIDES>
<DOCKING MOLECULAR> <ESPECIES VEGETALES>.

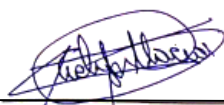
0838-DBRA-UPT-2024



SUMMARY/ABSTRACT

The main objective of this research study was to focus on new drugs that represents a risky investment for the industry depending on the therapeutic area, therefore the costs associated with cancer are the highest, so the pressure on patent expiration and other restrictions have made the pharmaceutical industry increase the efficiency in research, the analysis in silico, the inhibitory potential of flavonoids present in five different plant species on the enzyme 6QCN. The methodology implemented had a qualitative approach where variables were not manipulated and the molecules were studied in their natural context, the molecules studied were chosen from the chemical composition of four plants of the Ecuadorian flora and one foreign plant from Asia and their target was the 6QCN enzyme whose ligand is quercetin, for the comparison the SwissADME and UCSF Chimera tools were used for the molecules and SwissDock for molecular docking, Based on this, the properties of the ADME profile of the base ligand and the flavonoids of the five selected plant species were compared, where molecules with similar properties to quercetin were found, and in terms of binding affinity, all of them showed better affinity. Thus, it was concluded that there are other options different from quercetin with similar properties and more favorable binding energy to the drug already established as a ligand of the 6QCN enzyme, and the data obtained from the molecular docking indicated a high probability that the molecules studied are possible candidates for pharmacological therapy.

Keywords: <PHARMACOKINETICS >< INHIBITION><FLAVONOIDS >< MOLECULAR DOCKING>PLANT SPECIES.



Mgs. Evelyn Carolina Macias Silva

C.I 0603239070

INTRODUCCIÓN

El porcentaje de recursos económicos destinados a la investigación y desarrollo en el ámbito de salud en países en vías de desarrollo es en gran magnitud inferior al de los países desarrollados, así las empresas e instituciones en América Latina no participan en la dinámica de innovación que se registran en los países desarrollados y, cada vez más en países como Corea y China, estas actividades consisten en la introducción de medicamentos o dispositivos innovadores en los mercados. En el caso de la industria farmacéutica regional la investigación se reduce a formulación de medicamentos, investigación médica y realización de ensayos clínicos de baja escala (Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), 2021)

La innovación en la industria farmacéutica, en su mayoría se encuentra orientada a hacia las áreas donde se pueden obtenerse mayores retornos, de este hecho en los últimos años la industria se ha centrado en los denominados medicamentos “me too”, los cuales son estructuralmente similares a medicamentos ya conocidos que presentan mínimas diferencias farmacológicas, mecanismo de acción idéntico y muy escasa o nula ventaja terapéutica (Piñeiro et al., 2020).

La inspiración de nuevos fármacos proviene del uso ancestral de plantas medicinales, así los metabolitos secundarios como flavonoides de plantas y frutas, son componentes de varios nutraceuticos, medicamentos, cosméticos, entre otros y estos a su vez poseen aplicaciones farmacéuticas, puesto que se les atribuyen efectos antioxidantes, anti mutagénico, anti carcinogénico, anti inflamatorio y la habilidad de modular la función de la mayoría de enzimas. La fuente de flavonoides consiste en plantas, especialmente en aquellas capaces de llevar a cabo fotosíntesis (Hardeep Singh Tuli, 2019a, pp. 3–4).

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial seguido de problemas cardiacos. El estrés oxidativo, mutaciones genéticas, contaminación, radiación entre otras razones son las causantes del desarrollo de cáncer. Basado en estudio *in vitro* en animales se conoce que los flavonoides son antioxidantes en condiciones normales y pro oxidantes en células cancerosas por lo que desencadenan vías apoptóticas, así son capaces de suprimir la proliferación de células cancerosas. Uno de los primeros flavonoides probados en humanos fue la quercetina inhibidora de la tirosina quinasa, este flavonoide mostró actividad anti proliferativa, anti metastásica y apoptótica (Karam F.A Soliman & Yashwant V. Pathak, 2023, pp. 16–19).

Entre los blancos potenciales de los flavonoides de encuentran las sirtuinas, estas enzimas tienen la función de regulación del silenciamiento transcripcional de loci de tipo de apareamiento, telómeros y ARN ribosómico. Otra de las características de este grupo de enzimas es el envejecimiento a ello se adiciona la fisiopatología del envejecimiento. De igual manera, con el aumento de la esperanza de

vida, también aumenta la incidencia y prevalencia de enfermedades relacionadas con la edad (Riekelt H. Houtkoopér, 2016, pp. 5–7).

Basado en estas premisas en el presente trabajo se analizarán las propiedades farmacocinéticas más relevantes tales como absorción, distribución, metabolismo y excreción de los metabolitos secundarios presentes en las plantas seleccionadas; y, cual de ellas presenta mejor perfil de actividad sobre el enzima blanco 6QCN.

CAPÍTULO I

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La investigación de nuevos fármacos desde el laboratorio hasta su comercialización representa para la industria una inversión de riesgo, se estima que el costo medio de investigación de un nuevo producto farmacéutico es de 2.500 millones de dólares en dependencia del tipo de fármaco y área terapéutica, siendo los costos de desarrollo de medicamentos contra el cáncer los más altos (Wouters et al., 2020). En vista de, estos altos costos, añadida la presión de las fases de vencimiento de patentes y restricciones regulatorias han impulsado a la industria farmacéutica a aumentar la eficiencia de la investigación y el desarrollo para reducir el índice de deserción (D. Hernández, 2022). Por otra parte, la investigación y desarrollo de un fármaco oscila entre 10 y 15 años (Rodríguez & Martínez, 2020, pp. 7–9).

El método tradicional para la búsqueda de una cabeza de serie busca comprobar de manera científica el empleo popular de compuestos empleados en medicina tradicional; sin embargo, cuando se desconoce la posible actividad, las pruebas biológicas deben ser lo suficientemente amplias para llegar a conocer sus propiedades. Lastimosamente, los costos asociados a este tipo de estudios hacen que se vean limitados en número y en el espectro de acciones biológicas (Arranz et al., 2020, pp. 5–9).

Debe señalarse que una gran cantidad de fármacos realizan su acción por unión a enzimas o receptores peptídicos, a su vez, el diseño de fármacos se basa en la información estructural de proteínas, de allí que al final se tendrá una nueva estructura química que estará destinada a interactuar de manera precisa con un blanco molecular, ya sea receptor de membrana, un canal iónico, una enzima o una proteína transportadora (Arranz et al., 2020). Muchas investigaciones actuales han demostrado que las sirtuínas pueden desempeñar un papel terapéutico en muchas patologías asociadas al envejecimiento. Entre ellas encontramos el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas, la diabetes, etc. (Santos & Denicola, 2011, pp. 10–14).

1.2. Problema General de Investigación

En base a esto en este trabajo de investigación se planteó la siguiente pregunta:

¿Existe alguna interacción molecular entre los flavonoides presentes en las especies vegetales frente a la enzima 6QCN, a partir del uso de herramientas computacionales?

1.3. Problemas específicos de investigación

¿Cuál es la molécula con mejor perfil ADME, propiedades farmacocinéticas, naturaleza drug-likeness y viabilidad química farmacéutica?

¿Las moléculas analizadas presentan mejores características a comparación con la quercetina?

¿La energía de unión de la quercetina a la enzima 6QCN es mayor, menos o igual a la de las moléculas analizadas?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Evaluar *in silico* el potencial inhibitorio de los flavonoides presentes en cinco especies vegetales sobre la enzima 6QCN

1.4.2. Objetivos específicos

- Predecir parámetros de perfil ADME, propiedades farmacocinéticas, naturaleza drug-likeness y viabilidad química farmacéutica mediante la herramienta swissADME.
- Predecir las interacciones moleculares que podrían ocurrir entre la proteína blanco 6QCN y los flavonoides seleccionados de las especies: *Passiflora manicata*, *Oreocallis grandiflora*, *Myrcianthes hallii*, *Bidens andicola*, *Buddleja japónica*.
- Establecer en base a un análisis de los resultados obtenidos las moléculas candidato con mejor perfil de actividad sobre la enzima 6QCN

1.5. Justificación

El método *in silico* durante los últimos años ha sido de gran utilidad, debido a que ha permitido la investigación de nuevas moléculas con actividad terapéutica, minimizando costos, tiempo y dando paso a nuevas moléculas de las que no se conoce actividad específica. Además, es de suma importancia para la investigación en países en vías de desarrollo que no cuentan con recursos para estudio *in vitro*. Este método a su vez es utilizado para predecir la existencia de interacciones moleculares y a partir de ello se puede conocer una molécula con potencial para uso farmacológico. Las sirtuinas son la familia de enzimas que regulan varios procesos biológicos como el envejecimiento, el metabolismo, la supervivencia celular y la respuesta al estrés, en el genoma

humano se codifican siete isoformas de sirtuina, la sirtuina 2 (SIRT2) es una isoforma específica que se encuentra principalmente en el citoplasma y es capaz de trasladarse al núcleo durante la mitosis, esta enzima puede catalizar la desacetilación de varios sustratos por lo que es un regulador importante.

1.6. Justificación teórica

Los usos de la quercetina se dan debido a sus múltiples características, como es en su actividad antitumoral, puesto que este compuesto es un inductor de apoptosis de células cancerosas al inducir la expresión de proteína proapoptótica y reducir los niveles de proteína antiapoptótica, en el estudio de esta molécula se ha demostrado que inhibe el factor de necrosis tumoral inducido por polisacáridos, en la leucemia humana la quercetina es capaz de inducir la detención del ciclo celular en la fase G2 es decir la fase de síntesis de ADN (Dengyu Yang et al., 2020, p. 4) .

Los tipos de cáncer en los que la quercetina ha demostrado efectos es en la inhibición de células malignas son los cánceres de pulmón, mama, ovario, colorrectal, gástrico y hepático. En tanto a la estructura de la quercetina y a su biodisponibilidad la quercetina tiene ciertas limitaciones en tanto a su solubilidad por lo cual esta se ha unido a polímeros biodegradables como el quitosano que ha sido la solución para el problema (Muhammad Azeem et al., 2023, pp. 241–262) .

1.7. Justificación metodológica

La siguiente investigación fue realizada mediante un estudio *in silico*, los resultados fueron obtenidos de la herramienta SwissADME y SwissDock a partir de los SMILES de cada molécula obtenidos de fuentes bibliográficas y ChemDraw, el Docking o acoplamiento molecular se realizó en el programa Chimera UCSF.

A partir del estudio realizado la presente investigación puede ser replicada con la misma validez y credibilidad respecto a las herramientas online utilizada.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

La desregulación de la sirtuina 2 se encuentra asociadas a diferentes tipos de cáncer, por tal razón la identificación de inhibidores ha despertado una atención considerable en el descubrimiento de fármacos, así se ha evaluado *in silico* mediante acomplamiento molecular, en donde se analizaron las energías de enlace, se anticiparon las características farmacocinéticas y la naturaleza drug-likeness junto con la biodisponibilidad sólida (Muhammad Azeem et al., 2023).

Asimismo Joshi Amit et al. (2022) en su trabajo acerca de la quercetina expone que este fármaco posee buenas características de drug-likeness y la energía de unión de este fármaco es favorable al tener energía de unión igual a -9.8 kcal/mol con la enzima beta-secretasa, resultando ser una molécula inhibitoria, además este fármaco activo presente en varias plantas es una de las moléculas que cumplen con la regla de Lipinski, en tanto a la interacción de la sirt 2 con la quercetina esta desacetila esta isoforma de la enzima, en la identificación del sitio de unión la densidad de electrones reveló que se une con el aminoácido tirosina -114, fenilalanina -235, glucina-116 y glucina-120.

2.2 Referencias teóricas

2.2.1 Sirtuinas

Las sirtuinas son enzimas desacetilasas dependientes de NAD^+ altamente conservadas encontradas en todo filo de la vida. Los genes que codifican las sirtuinas se distribuyen en prácticamente todos los organismos unicelulares y en humanos estas sirtuinas se encuentran codificadas por varios genes, conduciendo a diferentes isoformas, las cuales cumplen diferentes funciones en concordancia a cada una de ellas. Las sirtuinas han evolucionado para reconocer el sustrato NAD^+ y hacer reaccionar el dinucleótido con proteína y péptido acilado por sustratos de lisina, efectuando la desacilación. En mamíferos se encuentran 7 tipos de sirtuinas llamadas SIRT1-7 NAD^+ dependientes (Riekelt H. Houtkoopér, 2016, pp. 175–178).

2.2.2 Sirtuina 2 (6QCN)

La estructura química de la SIRT2 consiste en un núcleo catalítico de 304 aminoácidos y una extensión helicoidal N-terminal de 19 residuos. El núcleo catalítico tiene dos dominios: el más grande

es una variante de pliegue de Rossman, y el más pequeño consiste en los módulos de unión de zinc y helicoidales, en la interfaz de los dos dominios, existe una arboleda, que incluye al sitio de unión de NAD⁺ y presenta actividad HDAC (histonas desacetilasas) (Riekelt Houtkooper, 2016, pp. 4–7).

2.2.3 Mecanismo de acción de las sirtuina 2

El mecanismo de acción de la sirtuina 2 comienza con la liberación de nicotinamida de NAD⁺ y la formación de un intermedio de C1'-O – alquilamidato a partir de la adición nucleofílica del oxígeno acetilado al carbono 1' de la nicotinamida ribosa. El grupo N- ribosa 2'-hidroxilo activado por un residuo catalítico conservado de histona luego ataca al carbono intermedio anterior para producir un intermedio cíclico 1'2', que eventualmente se resolverá mediante una molécula de agua activada por una base para generar el grupo 2'-O- acetil-ADP-ribosa y lisina desacetilada (Chen et al., 2021, pp. 3–6).

2.2.4 Sirtuina 2 en el ciclo celular

SIRT2 está presente principalmente en el citoplasma, pero se enriquece en el núcleo durante el ciclo celular, lo que demuestra amplia relación con el ciclo celular y proliferación celular. SIRT2 tiene preferencia por H4K16Ac, que alcanza su punto máximo en la fase S y cae en la fase G2, la deficiencia de esta enzima produce un alto nivel de la histona durante la mitosis, retraso en la transmisión de fase S/M y niveles anormales de H4K16Ac. Entre otra de las funciones de la SIRT2 se encuentra frenar la formación de células hiperploides inducida por veneno de microtúbulos al bloquear la entrada a la condensación cromosómica (Chen et al., 2021, pp. 8–10).

2.2.5 Inhibición de la SIRT2

Mediante estudios se ha comprobado que el inhibidor de SIRT2 AGK2 es capaz de suprimir el crecimiento celular provocando la detención de la fase G1 al inhibir la expresión de la quinasa 6 dependiente de ciclina (CDK6) y/o quinasa 4 dependiente de ciclina (CDK4), lo que demuestra que la SIRT2 forma parte de la regulación del ciclo celular (Chen et al., 2021, pp. 3–7).

2.2.6 Flavonoides

Los flavonoides son un grupo de metabolitos secundarios caracterizados por grupos fenólicos hidroxilados localizados en las células mesófilas y especies reactivas de oxígeno sintetizadas por plantas en respuesta a infecciones microbianas. La estructura química de los flavonoides depende del grado de hidroxilación, sustituciones y el grado de polimerización; basado en su estructura los

flavonoides se clasifican en 6 subclases conocidas como: flavonoles, flavonas, flavanoles, flavanonas, isoflavonas y antocianinas, de igual forma su actividad depende de su estructura química (Hardeep Singh Tuli, 2019b, pp. 14–16).

La estructura básica de los flavonoides tiene un esqueleto de 15 átomos de carbono con dos anillos aromáticos A y B y uno heterocíclico C. Por motivos de la investigación solo se hablarán de los flavonoles o también conocidos como catequinas o flavan-3-oles porque el grupo hidroxilo esta unido en la tercera posición del anillo C, no tienen dobles enlaces entre C-2 y C-3, tampoco en el grupo ceto en la cuarta posición del anillo C, los flavanoles tienen dos centros quirales en el segundo y tercer lugar de las moléculas que generan cuatro diastereoisómeros (Soliman & Pathak, n.d., pp. 10–12) .

2.2.7 Función de los flavonoides en el cáncer

Los flavonoides en el tratamiento de enfermedades tienen varios usos, así se ha probado en humanos para enfermedades como cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, desordenes neurológicos, etc. En varios tipos de cáncer los flavonoides se han probado como moduladores efectivos de dianas debido a su rol en la apoptosis, ciclo celular, angiogénesis, metástasis, inflamación, estrés oxidativo. En estudios se sugiere que el rol de los flavonoides en la detención del ciclo celular consiste en la regulación de ciclinas dependientes de cinasas (CDKs), además tiene un papel importante en el cáncer relacionado con inflamación mediado por interleucina 6 (IL-6), IL-8, interferón gamma (IFN- γ), ciclooxigenasa- 2 (COX-2) y factor de necrosis tumoral (TNF- α) (Hardeep Singh Tuli, 2019b, pp. 13–16).

2.2.8 Quercetina y su sitio de unión

Debido a la disposición especial del grupo dador la quercetina es capaz de unirse a iones metálicos, en los sitios 3-4, 4-5 y 3'-4', adicionalmente en dependencia de ion al que se una puede formar un compuesto de coordinación con el grupo 7-OH. Uno de los metales a los que se une la quercetina es el Zn, la quelación de este metal en proporción 1:1 investigada por RNM (resonancia magnética nuclear) y espectroscopia revelaron que el oxígeno del carbonillo CO-4 y el grupo C-5 OH desprotonado de la quercetina participan en la coordinación. Los cálculos del complejo 1:1 en la fase gaseosa demostraron que C-3 O- y CO-4 son los preferidos para la quercetina (Hardeep Singh Tuli, 2019b, pp. 10–14).

2.2.9 Parámetros farmacocinéticos en estudios

La farmacología podría ser la parte fundamental del proceso del diseño de fármacos, en esta parte se describe la interacción del cuerpo con el fármaco. Se puede dividir en dos partes como son: la farmacodinámica que explica cual es la acción de la droga sobre el cuerpo y farmacocinética estudia lo que el cuerpo le hace a la droga, los principales procesos de la farmacocinética son absorción, distribución, metabolismo y excreción, el obstáculo más grande para el diseño de fármacos y los métodos computacionales consiste en combinar apropiadamente propiedades físico químicas de la droga que produzcan una interacción con el organismo y mostrar actividad biológica (Vishwanath Gaitonde et al., 2020, pp. 15–19).

Es decir, que el fármaco sea absorbido en el cuerpo, distribuido a las partes correctas del cuerpo, metabolizado de tal manera que no sea removido de manera instantánea del cuerpo y pierda su actividad, además de ser eliminado de manera adecuada (Vishwanath Gaitonde et al., 2020).

2.2.10 Docking

El Docking es un método importante para el diseño de estructuras ya sea en selección virtual, para diseño o en etapas posteriores para la optimización, independiente del propósito final del docking es poder dilucidar el modo de unión de un ligando a una proteína objetivo determinada. Si múltiples ligando son comparados su puntuación debe correlacionarse con la afinidad experimental para permitir una clasificación adecuada, siendo la estimación de afinidad con frecuencia el mayor problema (Sotriffer, 2018).

2.2.11 Docking con SwissDock

SwissDock es un servidor web que realiza simulaciones de acoplamiento proteína-ligando de forma intuitiva. SwissDock tiene su sede en el programa de acoplamiento de protepina-ligando EADock DSS y tiene una interfaz simple e integrada, este permite al usuario cargar archivos de estructura de una proteína y un ligando y devuelve los resultados mediante correo electrónico. Para facilitar cargar estos archivos se utiliza el programa UCSF Chimera (Filgueira de Azevedo Jr Editor, 2019, pp. 42–44).

2.2.12 Drug-likeness

Se refiere a una molécula similar, particularmente una molécula similar al fármaco es decir con semejanzas a los fármacos ya existentes “drug-like” o “lead-like” que refiere a la similitud con las propiedades estructurales y fisicoquímicas de un compuesto y así de un compuesto de referencia o un como punto de partida para investigaciones posteriores, desarrollo de fármacos (Athar et al., 2019, pp. 3–5).

2.2.13 Plantas componentes y propiedades

2.2.13.1 *Bidens andicola*

De las plantas de estudio se encuentra *Bidens andicola*, en un estudio realizado por (D. R. Vinueza et al., 2017) el extracto hidroalcohólico de esta planta demostró tener efecto antiinflamatorio, además menciona que, las propiedades medicinales de esta familia se deben a su composición química: glucósidos poliacetilénicos, auronas, glucósidos de auronas, derivados del ácido p-cumarínico, flavonoides y glucósidos flavonoides, sesquiterpenos, glucósidos fenilpropanoides y diterpenos. Estos componentes podrían ser responsables de la actividad antiinflamatoria; los flavonoides tienen distintos tipos de actividad biológica las cuales están relacionadas con la capacidad de inhibir enzimas y efectos sobre las respuestas inmunitarias. Los efectos farmacológicos de la quercetina, con sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antialérgicas, antienvjecimiento, y actividades anticancerígenas, como su efecto regulador sobre la interleucina (IL)-6, IL-8, factor de necrosis tumoral, histamina y triptasa en mastocitos, son bien reconocidos alrededor del mundo puesto que *B.andicola* ha sido utilizada en medicina tradicional como antiinflamatorio, antialérgico, antiulcerosa, antidiabética y anticáncer.

2.2.13.2 *Oreocallis grandiflora*

Es una de las especies pertenecientes a la familia Proteaceae, es comúnmente conocida como cucharillo, sus hojas y flores recolectadas durante su florescencia son utilizadas en el tratamiento de enfermedades hepáticas, sagrado vaginal e inflamación de ovario/útero y como remedio digestivo, diurético e hipoglucemiante. Los análisis HPLC y 1HNMR mostraron la presencia de flavonoides, a su vez, los flavonoides aislados mediante cromatografía en gel de sílice permitieron aislar los principales compuestos del extracto de la flor de esta planta 3-o- β -glucorónido de quercetina y 3-o- β -glucorónido de mircetina, mediante otros análisis se identificaron la presencia de quercetina 3-o-rutinósido e isorhamnetina 3-o-rutinósido (D. Vinueza et al., 2018, pp. 1-4).

2.2.13.3 *Passiflora manicata*

En la composición química de la planta se encuentran los compuestos polifenólicos, incluidos los flavonoides (quercetina, rutina, apigenina, luteolin, crisina y c-glicosilflavonas, es decir, vixetina, isovitexina, orientina, isorientina), en esta especie vegetal principalmente los flavonoides pueden ser fuente valiosa de medicamentos antiinflamatorios y antioxidantes para la prevención y

tratamiento de muchas enfermedades, en los que ocurren procesos inflamatorios complejos (Ożarowski & Karpiński, 2021, pp. 3–6).

2.2.13.4 *Myrcianthes hali*

Se trata de una planta originaria de Ecuador, utilizada tradicionalmente por sus propiedades antisépticas, en esta especie han sido identificados 29 flavonoides, de estos cinco son de interés conocidos como: (*galocatequina*, *catequina*, *epigalocatequina*, *epicatequina* y *galato de epigalocatequina*) *flavan-3-oles*; *quercetina 3 - O -galactósido/quercetina 3- O -glucósido*, *quercetina 3- O -arabinosa* (Chavez Carvajal et al., 2016, pp. 1–4).

2.2.13.5 *Buddleja japonica*

La importancia farmacológica del género *Buddleja*, su composición química y sus componentes se han relacionado como potente antimicrobiano y antiinflamatorio. Los principales constituyentes incluyen glucósidos iridoides que son significativamente bioactivos. Los flavonoides son principalmente inhibidores enzimáticos mientras que otros ligandos son potentes citotóxicos (Shafiullah Khan et al., 2019, pp. 11–13).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1 Enfoque de investigación

Enfoque: Estudio cualitativo

3.2 Diseño:

3.2.1 *Según la manipulación o no de la variable independiente*

Investigación no experimental: Es aquella que se realiza sin manipular deliberadamente variables, es decir no se hace variar intencionalmente las variables independientes, se basa en la observación de fenómenos tal y como se dan en su contexto natural, para después analizarlos (R. Hernández et al., 1997).

3.2.2 *Según las intervenciones en el trabajo de campo*

Transaccional correlacional: Tiene como objetivo describir la relación entre dos o más variables en un determinado momento. Se mide la relación entre variables en un tiempo determinado (R. Hernández et al., 1997, pp. 45–49).

3.3 Población y Planificación, selección y cálculo del tamaño de la muestra

Conformada por 5 especies vegetales, cuatro de ellas autóctonas y una proveniente de Japón, todas estas especies en su composición química poseen flavonoides con esterificaciones O -glucosídicas ó C – glucosídicas.

3.4 Muestra

3.4.1 *Criterios de Inclusión*

- Será considerada como muestra una enzima perteneciente a la familia de las sirtuinas, que se encuentre en la base de datos de proteínas en su forma cristalizada.
- Especies vegetales que contengan en su composición química flavonoides derivados de la quercetina.

- Flavonoides de los que se conozca estructura 2D y conformación 3D.

3.4.2 Criterios de exclusión

- Sirtuinas: SIRT1, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, SIRT7.
- Plantas que no tengan en su composición química flavonoides.
- Plantas que no tengan identificadas las estructuras de los flavonoides.

3.5 Métodos, técnicas e instrumentos de investigación

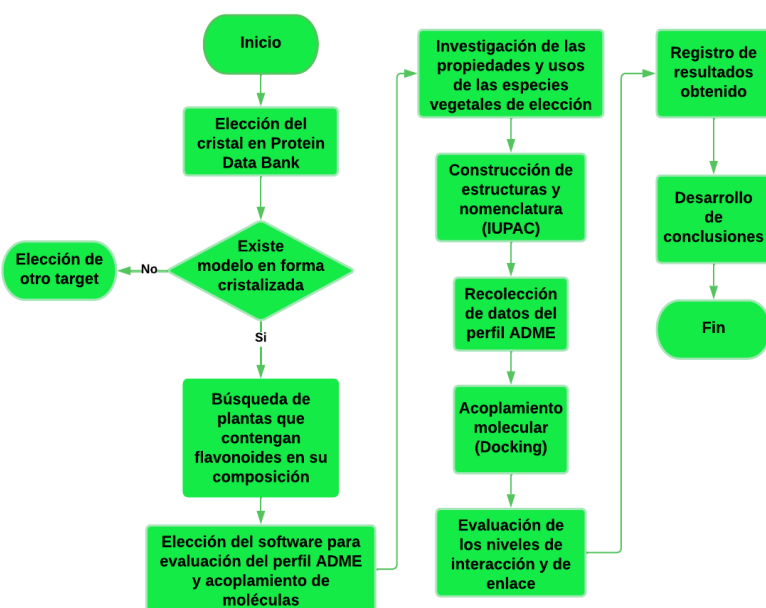


Ilustración 3-1: Diagrama de flujo de Docking Ciego

Realizado por: Figueroa, S;2023

Fuente: Filgueira de Azevedo Jr Editor (2019)

De manera general la metodología que se empleará en el presente trabajo consta de la elección de los ligandos de estudio y la selección de la diana terapéutica, mediando el uso de bases de datos como Protein Data Bank para la obtención del blanco terapéutico en su forma cristalizada y la base de datos moleculares PubChem para las estructuras de los flavonoides. La preparación de estos para el estudio de acoplamiento y el análisis de las interacciones proteína-ligando se realizarán en una PC con procesador Intel® Core™ i5 RAM 8.00 GB @ 2.40 GHz y sistema operativo de 64 bits en Windows 8.

Elección y preparación de flavonoides

Los flavonoides de elección serán seleccionados mediante búsqueda bibliográfica y solo se tomarán a consideración aquellos de los que se tenga información de la estructura comprobada mediante espectrometría de masas, una vez completa la selección se descargarán las estructuras en formato mol2 para su representación tridimensionales (D. Hernández, 2022, pp. 15–18).

Preparación de Receptores

Se extraerá la estructura de la enzima 6QCN en su estructura 3D de la plataforma Protein Data Bank (D. Hernández, 2022, pp. 15–18).

Acoplamiento molecular

Para el acoplamiento se utilizarán las representaciones 3D optimizadas. Posteriormente se realizará la simulación del acoplamiento molecular usando el programa UCSF Chimera, el cual predice la conformación adoptada de los ligandos con la unión de las proteínas (D. Hernández, 2022, pp. 16–18).

CAPÍTULO IV

4. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Tabla 4-1: Nombres y SMILES de las moléculas de estudio

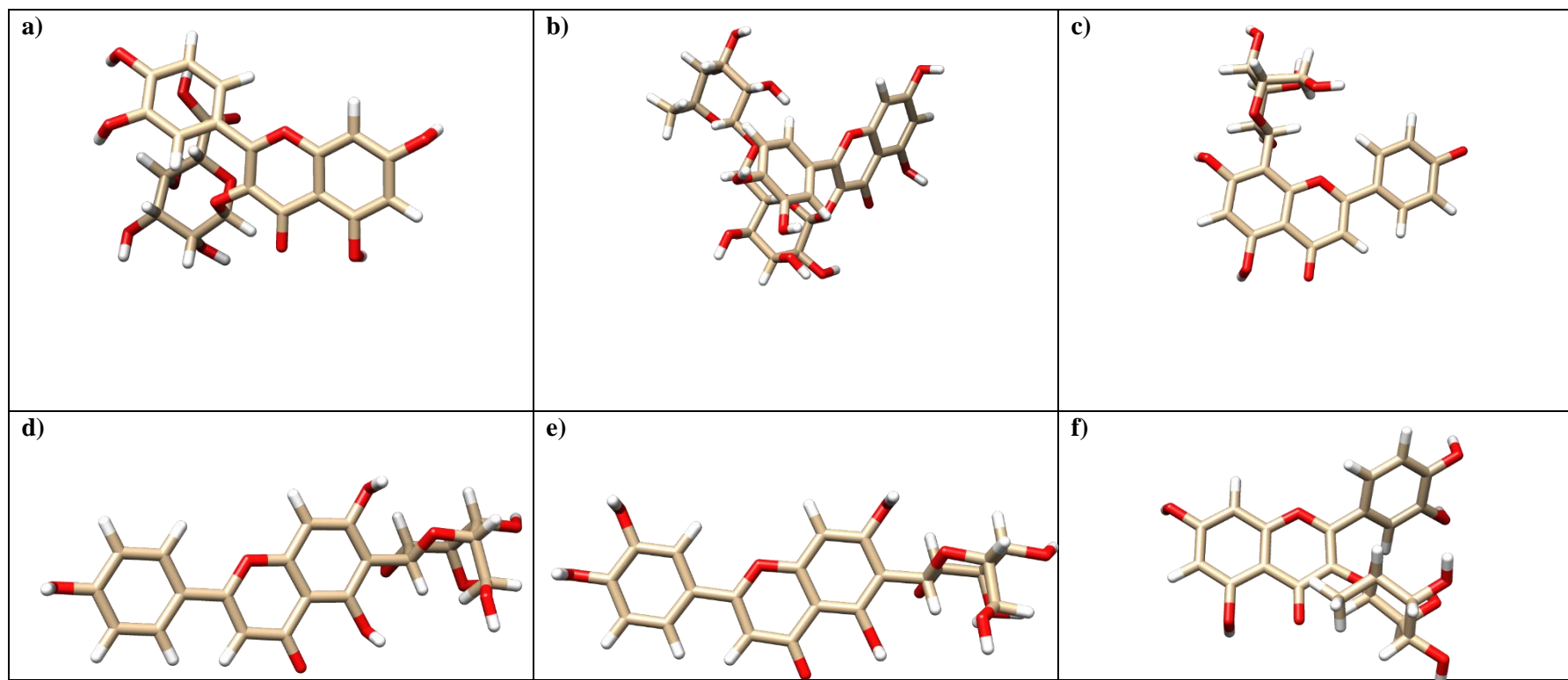
Código	Nombre	SMILES
a	Quercetin 3-O-glucoronido	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)C(=O)O)O)O)O)O</chem>
b	Quercetin 3-O-rutinosido	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>
c	Vitexina	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
d	Isovitexina	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
e	Isoorientina	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
f	Quercetin 3-O-ramanosido	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>
g	Quercetin 3-O-galactosido	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
h	Luteolina	<chem>[H]C1=C(OC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>
i	-	<chem>[H]C1=C(OC2=CC(O)[C@]3([H])C([H])(CO)O[C@]([H])(O)C([H])(O)C3([H])O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>
j	Apigenina	<chem>[H]C1=CC(=CC=C1O)C1=C([H])C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1</chem>
k	-	<chem>[H]C1=CC(=CC=C1O)C1=C([H])C(=O)C2=C(O)C=C(O)[C@]3([H])C([H])(CO)O[C@]([H])(O)C([H])(O)C3([H])O)C=C2O1</chem>
l	Diosmetina	<chem>[H]C1=C(OC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(OC)C(O)=C1</chem>
m	-	<chem>COC1=C(CC2=CC(OC3CC(COC4OCC(O)C(O)C4O)C(O)C4O)C(O)C(O)C3O)C(O)C(O)C3O)C(O)C(O)C3O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>
n	-	<chem>COC1=C(CC2=CC(OC3CC(COC4OCC(O)C(O)C4O)C(O)C(O)C3O)C(O)C(O)C3O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>
ñ	-	<chem>COC1=C(CC2=CC(OC3CC(COC4O)C(O)C(O)C4O)C(O)C4O)C(O)C(O)C3O)C(O)C(O)C3O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>

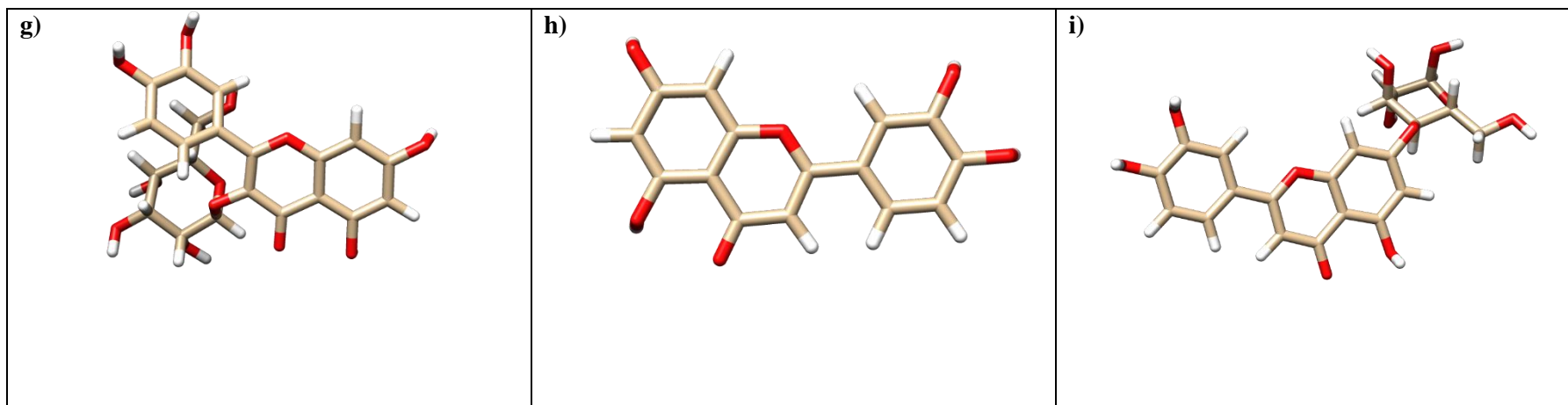
o	-	<chem>OC1OC(OC2C(CC(COC3OCC(O)C(O)C3OC3OCC(O)C(O)C3O)C(O)C2O)OC2=CC(O)=C3C(CC(=C(O)C3=O)C3=CC=C(O)C(O)=C3)=C2)C(O)C1O</chem>
p	-	<chem>OC1OC(OC2C(CC(COC3OCC(O)C(O)C3O)C(O)C2O)OC2=CC(O)=C3C(CC(=C(O)C3=O)C3=CC=C(O)C(O)=C3)=C2)C(O)C1O</chem>

Fuente: PubChem

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Tabla 4-2: Moléculas propuestas para análisis de perfil ADME y acoplamiento molecular

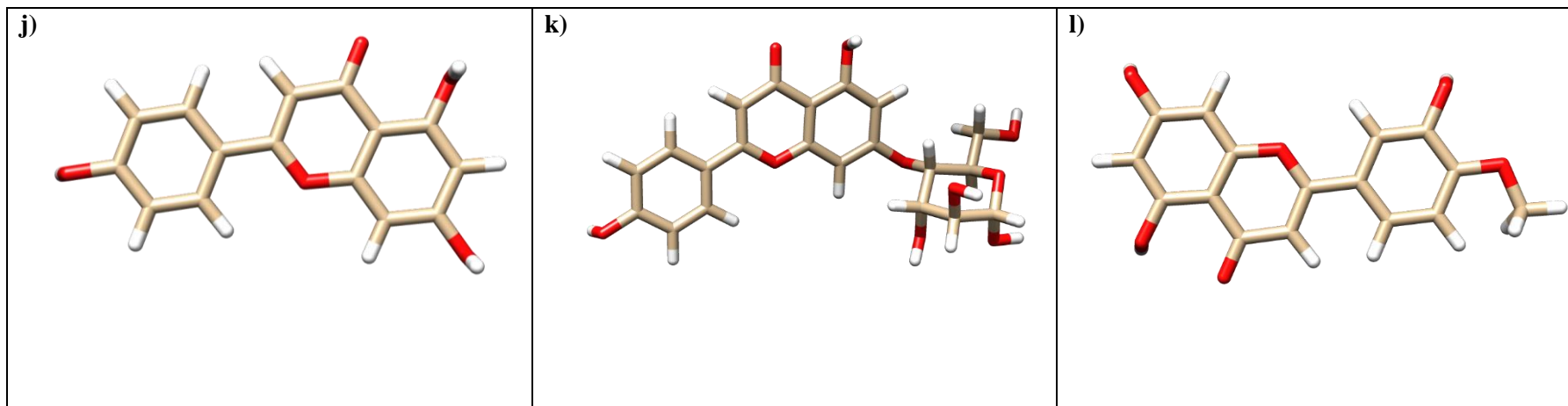


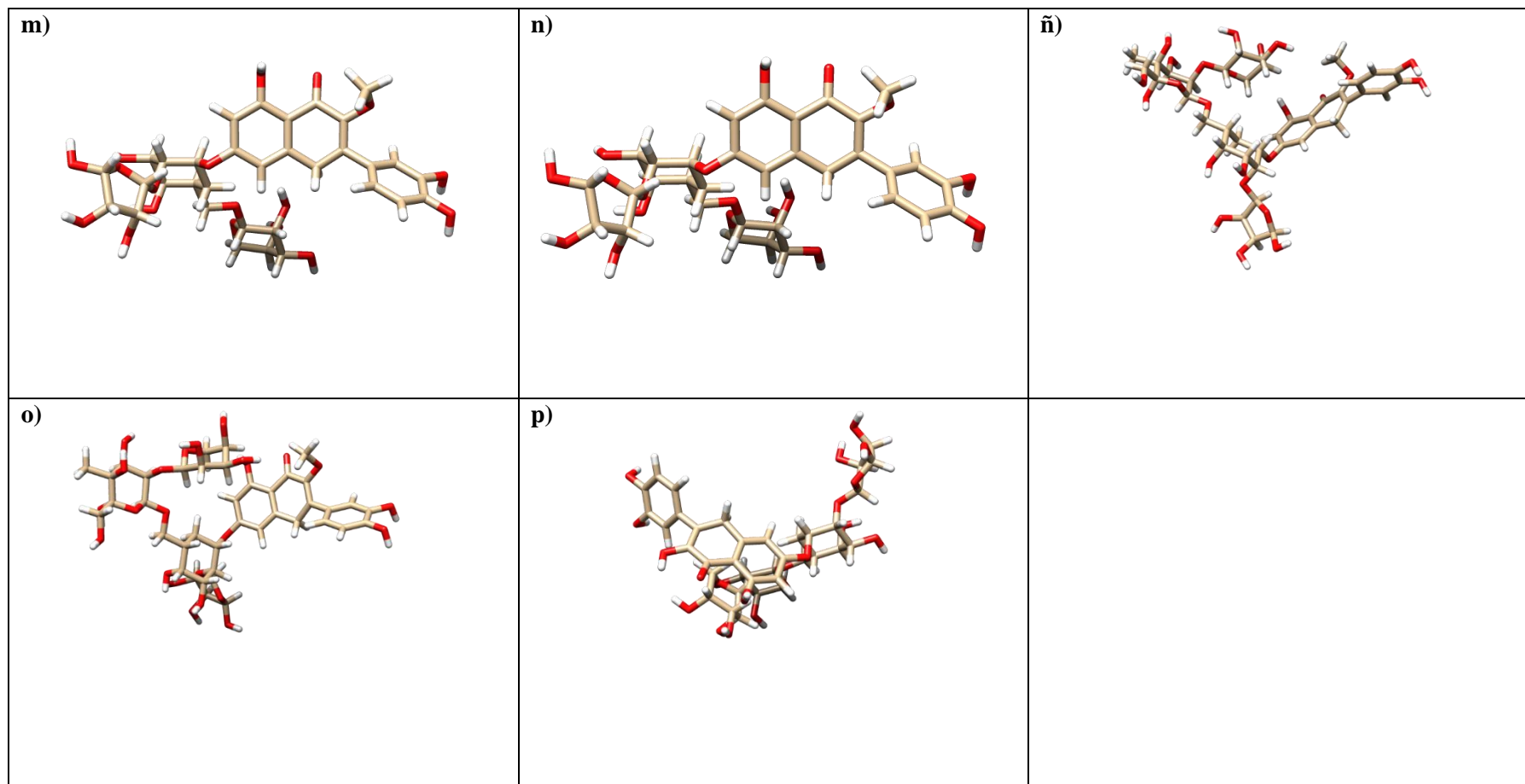


Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Tabla 4-3: Moléculas propuestas para análisis de perfil ADME y acoplamiento molecular





Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Tabla 4-4: Parámetros farmacocinéticos de las moléculas de las cinco especies vegetales seleccionadas

Fuente: SwissADME

Molécula	Absorción GI	BBB permeant	Sustrato P-gp	Inhibidor CYP1A2	Inhibidor CYP2C19	Inhibidor CYP1C9	Inhibidor CYP2D6	Inhibidor CYP3A4	Log Kp (cm/s)
A	Baja	No	Si	No	No	No	No	No	-8.78
B	Baja	No	Si	No	No	No	No	No	-10.26
C	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-8.79
D	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-8.79
E	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-9.14
F	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-8.88
G	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-8.87
H	Alta	No	No	Si	No	No	Si	Si	-6.25
I	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-8.91
J	Alta	No	No	Si	No	No	Si	Si	-5.80
K	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-8.47
L	Alta	No	No	Si	No	Si	Si	Si	-5.93
M	Baja	No	Si	No	No	No	No	No	-14.03
N	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-12.14
Ñ	Baja	No	Si	No	No	No	No	No	-14.86
O	Baja	No	Si	No	No	No	No	No	-14.17
P	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-12.29

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Los resultados sobre la predicción de parámetros de perfil ADME, propiedades farmacocinéticas, naturaleza drug-likeness y viabilidad química farmacéutica mediante la herramienta swissADME, se realizó de 17 ligandos establecidos como son: Quercetina 3-O-glucoronido, Quercetina 3-rutinosido, Vitexina, Isovitexina, Isoorientina, Quercetina-3-O-ramosido, Quercetina 3-O-galactosido, Quercetina 3-O-glucosido y las moléculas codificadas con letras.

En la tabla 1 de la predicción de parámetros farmacocinéticos, la tasa de absorción gastrointestinal (GI) fue mayor para los ligandos denominados con las letras i,k y m y baja para los ligandos denominados a,b,c,d,e,f,g,h,j,l,n,o,p y q. la permeabilidad hematoencefálica no se evidenció en ninguna de las moléculas estudiadas, para el caso de la permeabilidad a la piel (log kp, cm/s) el valor negativo más alto fue el de la molécula o (-14.86) seguido de p (-14.17) y n (-14.03), q (-12.29), ñ (-12.14), b (-10.26), e (-9.14), j (-8.91), g (-8.88), h (-8.87), c y d (-8.79), a (-8.78), l (-8.47), f (-8.42), i (-6.25), m (-5.93), k (-5.8). Las moléculas c,d,e,g,h,i,j,k,l,m,ñ y q no mostraron tener actividad como sustrato de la glicoproteína-p mientras que los ligando a, b, f, n, o y p si mostraron ser sustrato de la glicoproteína-p. Se observó que los compuestos i, k, m son inhibidores de la CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 y únicamente la molécula m inhibidora de la CYP1C9.

Tabla 4-5: Características de lipofilicidad de los constituyentes de los flavonoides de 5 especies vegetales

Molécula	Ilogp	XLOGP3	WLOGP	MLOGP	SILICOS-IT	Consensus Log P _{0/w}
A	0.75	0.61	-0.45	-2.60	-1.04	-0.55
B	1.58	-0.33	-1.69	-3.89	-2.11	-1.29
C	1.38	0.21	-0.23	-2.02	0.33	-0.07
D	1.94	0.21	-0.23	-2.02	0.33	0.05
E	2.12	-0.15	-0.53	-2.51	-0.14	-0.24
F	2.11	0.36	-0.54	-2.59	-0.59	-0.25
G	1.22	0.36	-0.10	-2.59	-0.59	-0.34
H	1.86	2.53	2.28	-0.03	2.03	1.73
I	1.50	0.17	-0.24	-2.10	-0.12	-0.16
J	1.89	3.02	2.58	0.52	2.52	2.11
K	1.95	0.66	0.05	-1.61	0.35	0.28
L	2.47	3.10	2.59	0.22	2.55	2.19
M	1.85	-3.53	-4.21	-5.77	-4.38	-3.21
N	2.27	-2.00	-2.67	-4.21	-2.75	-1.87

Ñ	1.78	-4.18	-5.14	-6.42	-4.80	-3.75
O	0.43	-3.85	-4.30	-5.94	-4.94	-3.72
P	2.08	-2.33	-2.76	-4.40	-3.31	-2.14

Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Para la predicción de la característica de lipofilia se obtuvieron datos de acuerdo a los modelos proporcionados por la herramienta SwissADME según los modelos de iLOGP que consiste en el análisis del coeficiente de partición y los modelos de XLOGP3 el cual consiste en un método atomísticos realizado en el programa XLOGP y WLOGP propuesto por Wildman y Crippen (1999).

Para la predicción de biodisponibilidad SwissADME considera 5 parámetros como iLOGP, XLOGP, WLOGP, MLOGP y SILICOS-IT. Para iLOGP el valor más alto fue m (2.47), ñ (2.27), e (2.12), g (2.11), q (2.08), l (1.95), d (1.94), k (1.89), i (1.86), n (1.85), o (1.78), b (1.58), j (1.50), c (1.38), f (1.27), h (1.22), a (0.75), p (0.43). Para XLOGP m (3.1), k (3.02), i (2.53), f (0.86), l (0.66), a (0.61), g (0.36), c (0.21), j (0.17), e (-0.15), b (-0.33), ñ (-2,0), q (-2.33), n (-3.53), p (-3.85), o (-4.18). Para WLOGP m (2.59), k (2.58), i (2.28), f (0.49), l (0.05), h (-0.10), c y d (-0.23), j (-0.24), a (-0.45), e (-0.53), g (-0.54), b (-1.69), ñ (-2.67), q (-2.76), n (-4.21), p (-4.30), o (-5.14). Para MLOGP (0.52), (0.22), (-0.03), (-1.61), (-1.84), (-2.02), (-2.10), (-2.51), (-2.59), (2.60), (-3.89), (-4.21), (-4.40), (-5.77), (-5.94), (-6.42). Para SILICOS-IT m (2.55), k (2.52), i (2.03), l (0.35), c y d (0.33), f (0.01), j (-0.12), e (-0.14), g y h (-0.59), a (-1.04), b (-2.11), ñ (-2.75), q (-3.31), n (-4.38), o (-4.80), p (-4.94).

Tabla 4-6: Solubilidad en agua de los flavonoides de cada especie vegetal

Molécula	ESOL				Ali				SILICOS-I T			
	Log S (ESOL)	Solubilidad		Clase	Log S (ESOL)	Solubilidad		Clase	Log S (ESOL)	Solubilidad		Clase
		mg/mL	mol/L			mg/mL	mol/L			mg/mL	mol/L	
a	-3.27	2.5e-01	5.32e-04	Soluble	-4.96	5.20e-03	1.09e-05	Moderadamente soluble	-1.04	2.3e+01	9.12e-02	Soluble
b	-3.30	3.08e-01	5.05e-04	Soluble	-4.57	8.30e-03	1.363e-05	Moderadamente soluble	-0.29	3.15e+02	5.15e-01	Soluble

c	-2.84	6.29e-01	1.46e-03	Soluble	-3.57	1.16e-01	2.683-04	Soluble	-2.38	1.81e+00	4.20e-03	Soluble
d	-2.84	6.29e-01	1.46e-03	Soluble	-3.57	1.16e-01	2.68e-04	Soluble	-2.38	1.81e+00	4.20e-03	Soluble
e	-2.70	9.00e-01	2.01e-03	Soluble	-3.62	1.07e-01	2.39e-04	Soluble	-1.79	7.32e+00	1.63e-02	Soluble
f	-3.04	4.23e-01	9.10e-04	Soluble	-4.35	2.10e-02	4.51e-05	Moderadamente soluble	-1.51	1.43e+01	3.08e-02	Soluble
g	-3.03	4.28e-01	9.24e-04	Soluble	-4.40	1.82e-02	3.94e-05	Moderadamente soluble	-1.51	1.43e+01	3.08e-02	Soluble
h	-3.71	5.63e-02	1.97e-04	Soluble	-4.51	8.84e-03	3.09e-05	Moderadamente soluble	-3.82	4.29e-02	1.50e-04	Soluble
i	-2.83	6.59e-01	1.47e-03	Soluble	-3.72	8.48e-02	1.89e-02	Soluble	-2.10	3.55e+00	7.91e-03	Soluble
j	-3.94	3.07e-02	1.14e-04	Soluble	-4.59	6.88e-03	2.55e-05	Moderadamente soluble	-4.40	1.07e-02	3.94e-05	Moderadamente soluble
k	-3.05	3.81e-01	8.82e-04	Soluble	-3.81	6.74e-02	1.56e-04	Soluble	-2.69	8.77e-01	2.03e-03	Soluble
l	-4.06	2.61e-02	8.69e-05	Moderadamente soluble	-4.87	4.04e-03	1.35e-05	Moderadamente soluble	-4.52	9.07e-03	3.02e-05	Moderadamente soluble
m	-2.35	3.83e+00	4.47e-07	Soluble	-3.32	4.10e-01	4.79e-04	Soluble	1.94	7.38e+04	8.61e+01	Soluble
n	-2.65	1.61e+00	2.223-03	Soluble	-3.67	1.55e-01	2.14e-04	Soluble	0.52	2.40e+03	3.313+00	Soluble
ñ	-2.24	5.30e+00	5.79e-03	Soluble	-3.50	2.93e-01	3.20e-04	Soluble	2.19	1.41e+05	1.54e+02	Soluble
o	-2.13	6.25e+00	7.41e-03	Soluble	-3.22	5.09e-01	6.04e-04	Soluble	2.61	3.46e+05	4.11e+02	Soluble
p	-4.3	2.65e+00	3.74e-03	Soluble	-3.56	1.96e-01	2.76e-04	Soluble	1.20	1.13e+04	1.59e+01	Soluble

Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Nota: Escala de solubilidad: Insoluble <-10<Poco soluble <-6<Moderadamente soluble<-4<Soluble<-2 Muy soluble<0< Altamente soluble

Para la predicción de parámetros del perfil ADME se utilizaron los modelos proporcionados por la herramienta SwissAADME de acuerdo a modelos topológicos para estimar la solubilidad acuosa (ESOL) de un compuesto relacionado directamente con su estructura, nueve propiedades moleculares; el modelo de Ali (2012) el cual consiste en un modelo QSPR basado en el punto de fusión y el logP de una sustancia química, utilizada en compuestos químicos no ionizables.

Para la predicción de solubilidad en agua de las moléculas analizadas según los parámetros de SwissADME, las moléculas consideradas solubles según el modelo de Delaney (2024) son: a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, n, ñ, o, p y q, para el modelo de Ali (2012) las moléculas a, b, f, g, h, i, k, m son consideradas moderadamente solubles y en el modelo SILICOS-IT únicamente las moléculas k y m son moderadamente solubles.

Tabla 4-7: Naturaleza Druglikeness y Química Medicinal de los flavonoides de 5 especies vegetales.

Molécula	Druglikeness		Química Medicinal	
	Lipinski	Puntuación de biodisponibilidad	Leadlikeness	Accesibilidad cinética
A	No; 2 violaciones: NorO>10, NHorOH>5	0.11	No; 1 violation: MW>350	5.26
B	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	0.17	No; 1 violation: MW>350	6.52
C	Yes; 1 violation: NHorOH>5	0.55	No; 1 violation: MW>350	5.12
D	Yes; 1 violation: NHorOH>5	0.55	No; 1 violation: MW>350	4.99
E	No; 2 violations: NorO>10, NHorOH>5	0.17	No; 1 violation: MW>350	5.04
F	No; 2 violations: NorO>10, NHorOH>5	0.17	No; 1 violation: MW>350	5.32
G	No; 2 violations: NorO>10, NHorOH>5	0.11	No; 1 violation: MW>350	5.28
H	Si; 0 violaciones	-6,25	Si	3.02
I	No; 2 violaciones: NorO>10, NHorOH>5	0.17	No; 1 violation: MW>350	5.14
J	Si; 0 violaciones	0.55	Si	2.96
K	Yes; 1 violation: NHorOH>5	0.55	No; 1 violation: MW>350	5.09
L	Si; 0 violaciones	0.55	Si	3.05
M	No; 3 violaciones: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	0.17	No; 2 violaciones: MW>350, Rotors>7	8.16
N	No; 3 violaciones: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	0.17	No; 2 violaciones: MW>350, Rotors>7	7.27
Ñ	No; 3 violaciones: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	0.17	No; 2 violaciones: MW>350, Rotors>7	8.54
O	No; 3 violaciones: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	0.17	No; 2 violaciones: MW>350, Rotors>7	7.99

P	No; 3 violations: MW>500, NHorOH>5	0.17	No; 2 violations: MW>350, Rotors>7	7.10
----------	--	------	--	------

Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Se analizó la naturaleza Drug-likeness de las moléculas estudiadas desde el punto de vista de la regla de los 5 de Lipinski que analiza 4 características de las moléculas: Poseer un peso molecular por debajo de 500 ($MW \leq 500$), no tener más de 5 átomos donores de enlace de hidrógeno (NH or $OH \leq 5$), poseer un coeficiente de partición octanol-agua debajo de 4.15 ($MLOGP \leq 4.15$), no tener más de 10 átomos aceptores de enlace hidrógeno (N or $O \leq 10$) (Duchowiic et.al, 2006).

En tanto a su naturaleza de Química medicinal se evaluó la naturaleza Leadlikeness es decir su parecido con el plomo, en tanto a parámetros como peso molecular ($250 \leq MW \leq 350$), lipofilia ($XLOGP \leq 3.5$), número de enlaces rotatorios ≤ 7

Para la naturaleza drug-likeness (Tabla 6) las moléculas c y d presentan una violación a la regla de Lipinski al tener más de 5 átomos donores de enlace de hidrógeno, mientras que las moléculas k y m no presentaron ninguna violación a la regla de Lipinski. En tanto a la naturaleza leadlikeness únicamente las moléculas i, k y m son las que no violan ninguna de las reglas.

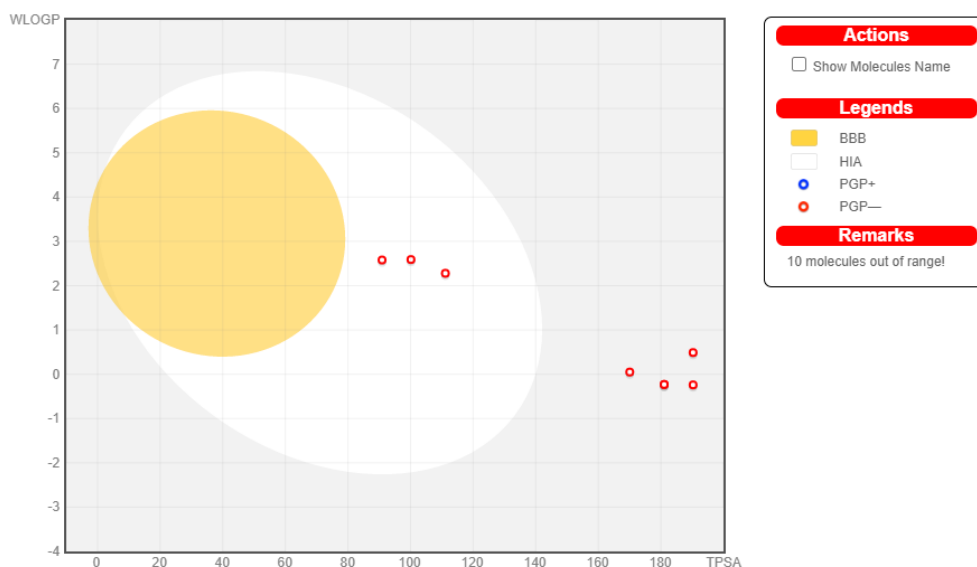


Ilustración 4-1: Modelo de huevo hervido de los flavonoides de 5 especies vegetales

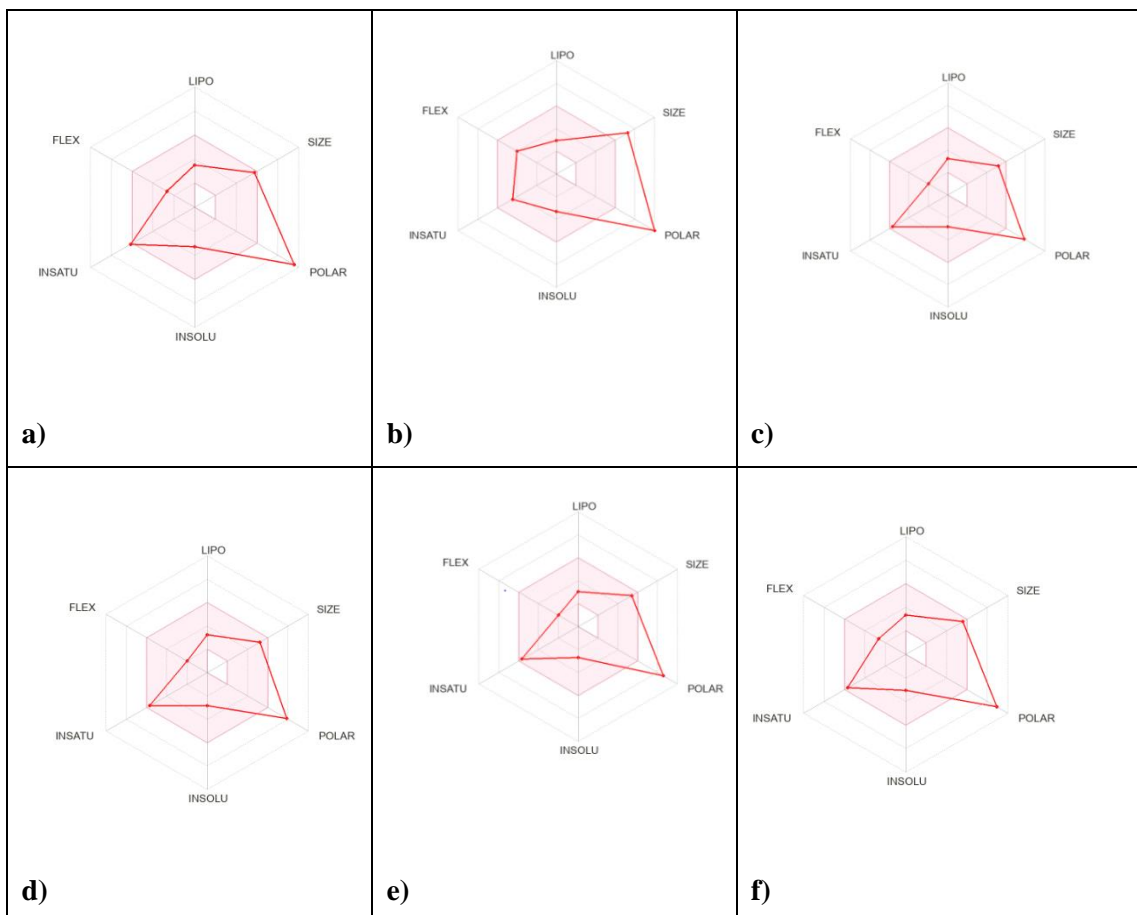
Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa, S;2023

El modelo de huevo hervido indica cuales son las moléculas capaces de atravesar la membrana hematoencefálica o la barrera gastrointestinal debido a su carácter lipófilo, cabe mencionar que

las moléculas que atraviesan la barrera hematoencefálica también pueden atravesar la barrera gastrointestinal. Los puntos azules corresponden a las moléculas que pueden atravesar la membrana hematoencefálica mediante unión a la glicoproteína-p; los puntos rojos representan a las moléculas que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica y no presentan unión a la glicoproteína-p (Daina Antonie & Zoete Vincent, 26 C.E., pp. 15–19).

La descripción de la construcción del modelo de huevo hervido o huevo de Egan consiste en dos partes, la primera en donde se encuentran los puntos azules y los cuadros verdes para las moléculas que son bien y mal absorbidas respectivamente y los puntos rojos y cafés que representan a las moléculas que penetran y no penetran el cerebro. La región blanca de este modelo representa el espacio fisicoquímico de las moléculas con mayor probabilidad de ser absorbidas en el tracto gastrointestinal, y la región amarilla es el espacio fisicoquímico de las moléculas con mayor probabilidad de penetrar el cerebro (Daina Antonie & Zoete Vincent, 26 C.E.).



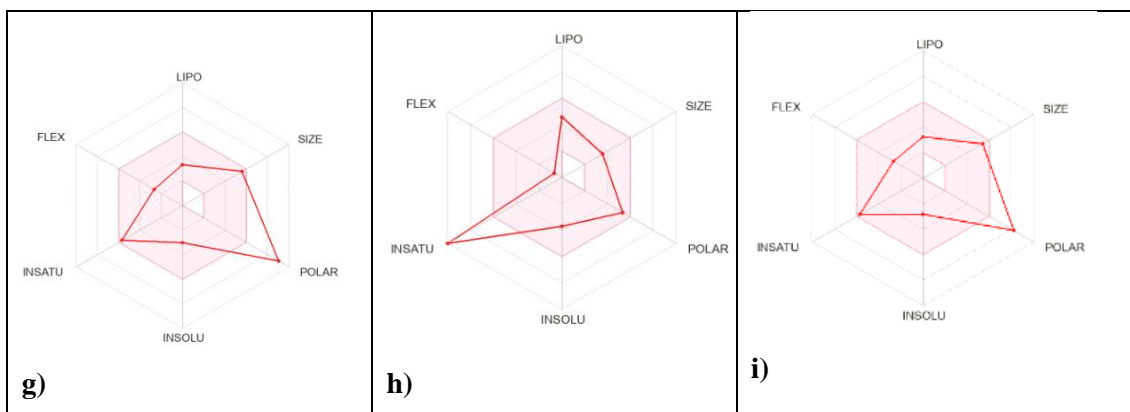
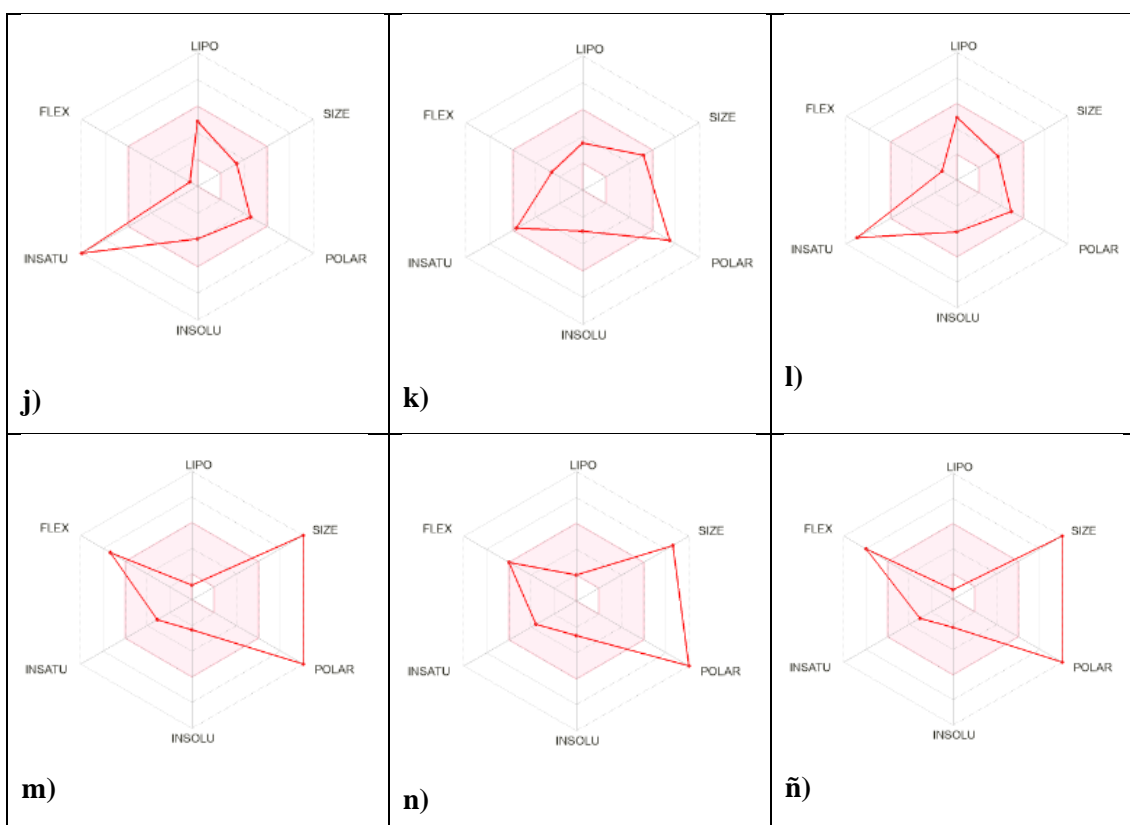


Ilustración 4-2: Diagramas esquemáticos del radar de biodisponibilidad

Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Diagrama esquemático del radar de biodisponibilidad para la semejanza de fármacos lipofiliidad: XLOGP3 entre -0.33 y 3.10, tamaño. El área rosada representa el espacio físicoquímico óptimo para la biodisponibilidad oral. Lipofiliidad como XLOGP3; SIZE como peso molecular, POLAR como polaridad TPSA (Superficie polar topológica); INSOLU como insolubilidad en agua con la escala de Log S; INSATU como insaturación según fracción de carbonos en la hibridación sp^3 .



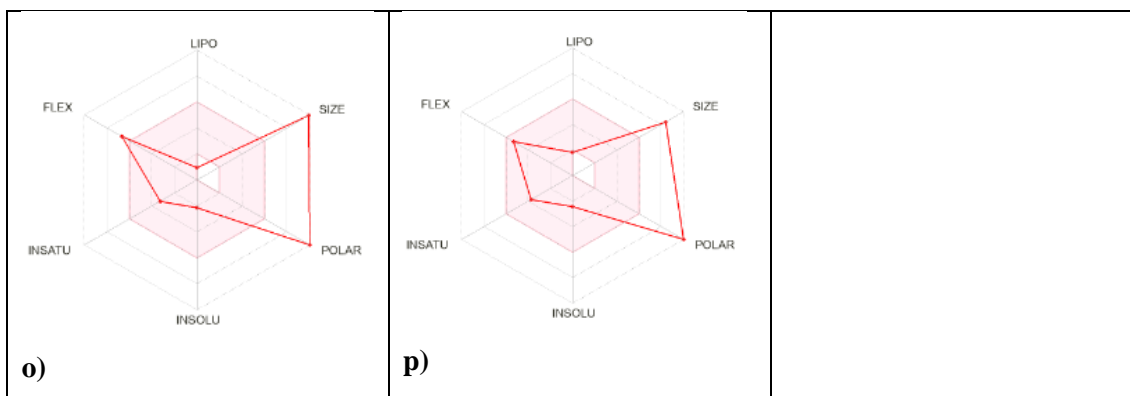


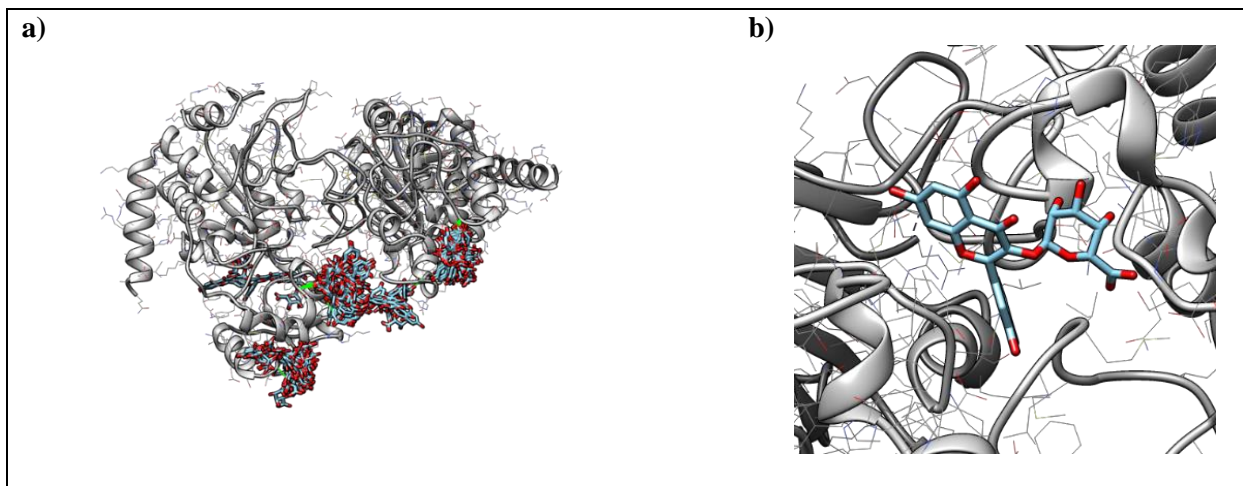
Ilustración 4-3: Diagramas esquemáticos del radar de biodisponibilidad

Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Diagrama esquemático del radar de biodisponibilidad para la semejanza de fármacos lipofílicos: XLOGP3 entre -0.33 y 3.10, tamaño. El área rosada representa el espacio físicoquímico óptimo para la biodisponibilidad oral. El área rosada representa el espacio físicoquímico óptimo para la biodisponibilidad oral. Lipofílicos como XLOGP3; SIZE como peso molecular, POLAR como polaridad TPSA (Superficie polar topológica); INSOLU como insolubilidad en agua con la escala de Log S; INSATU como insaturación según fracción de carbonos en la hibridación sp^3 .

Acoplamiento molecular (Docking Ciego)



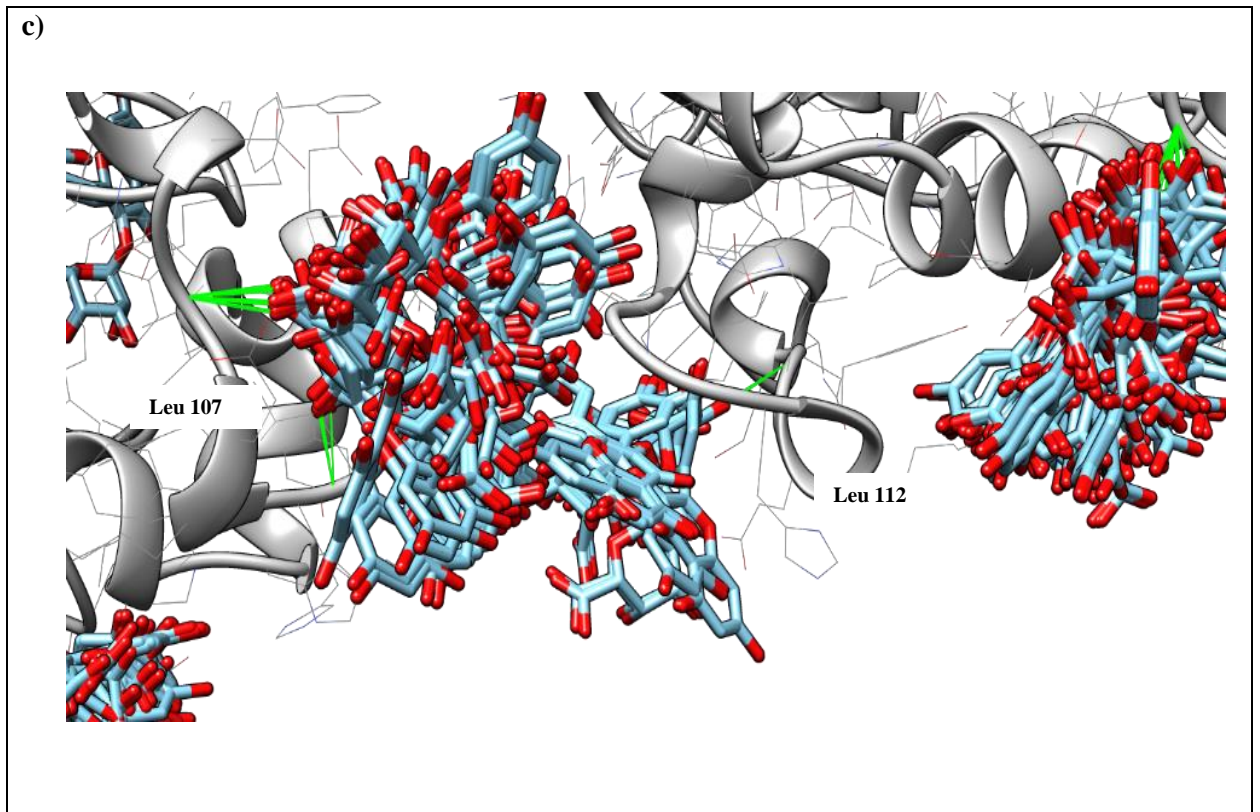


Ilustración 4-4: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula Quercetin 3-o-glucoronido

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa, S.,2023.

Se realizó el Docking ciego de las moléculas candidatas para fármaco inhibidor de la enzima 6QCN (Sirt2) que se muestran en la ilustración 3. **(a)** Estructura general de la Sirt2 con los posibles ligandos (presentación en modelo de cintas) **(b)** Vista cercana al complejo Sirt2/Quercetina 3-o-glucoronido, los residuos con interacción se encuentran etiquetados **(c)** Vista cercana del complejo Sirt2/Quercetina 3-o-glucoronido cercano al sitio activo GLU-116 y GLU-120, los residuos con interacción se encuentran etiquetados.

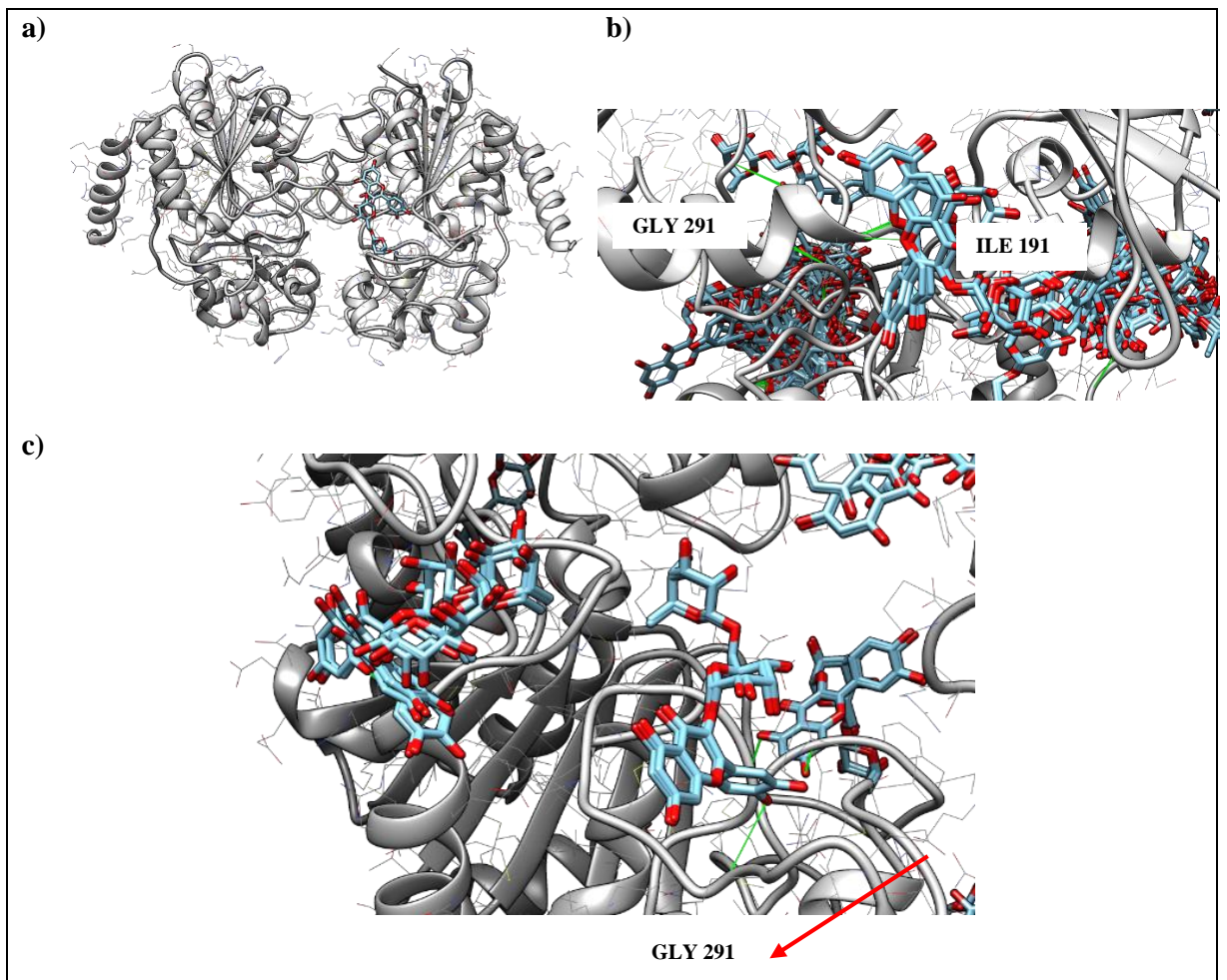


Ilustración 4-5: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula Quercetin 3-o-rutinosido

Realizado por: Figueroa, S.,2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de rutinosido (b) vista de cerca del complejo Sirt2/Quercetin 3-o-rutinosido en el aminoácido GLY 291, ILE 191, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) Complejo Sirt2/Quercetin 3-o-rutinosido en el aminoácido GLY 291.

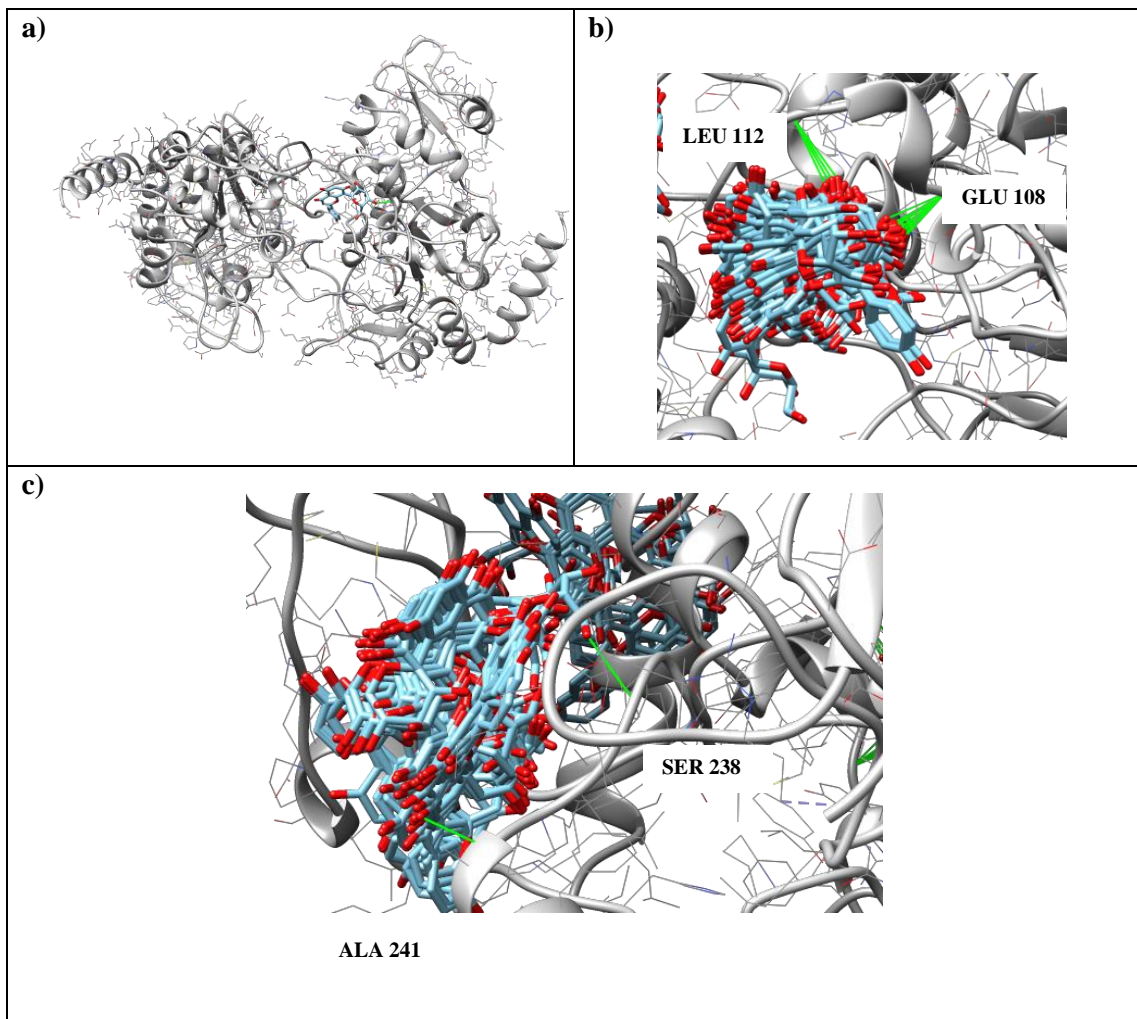


Ilustración 4-7: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula vitexina

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de Vitexina (b) vista de cerca del complejo Sirt2/Vitexina en el aminoácido GLU 108, LEU 112, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) Complejo Sirt2/Vitexina en el aminoácido SER 238 y ALA 241.

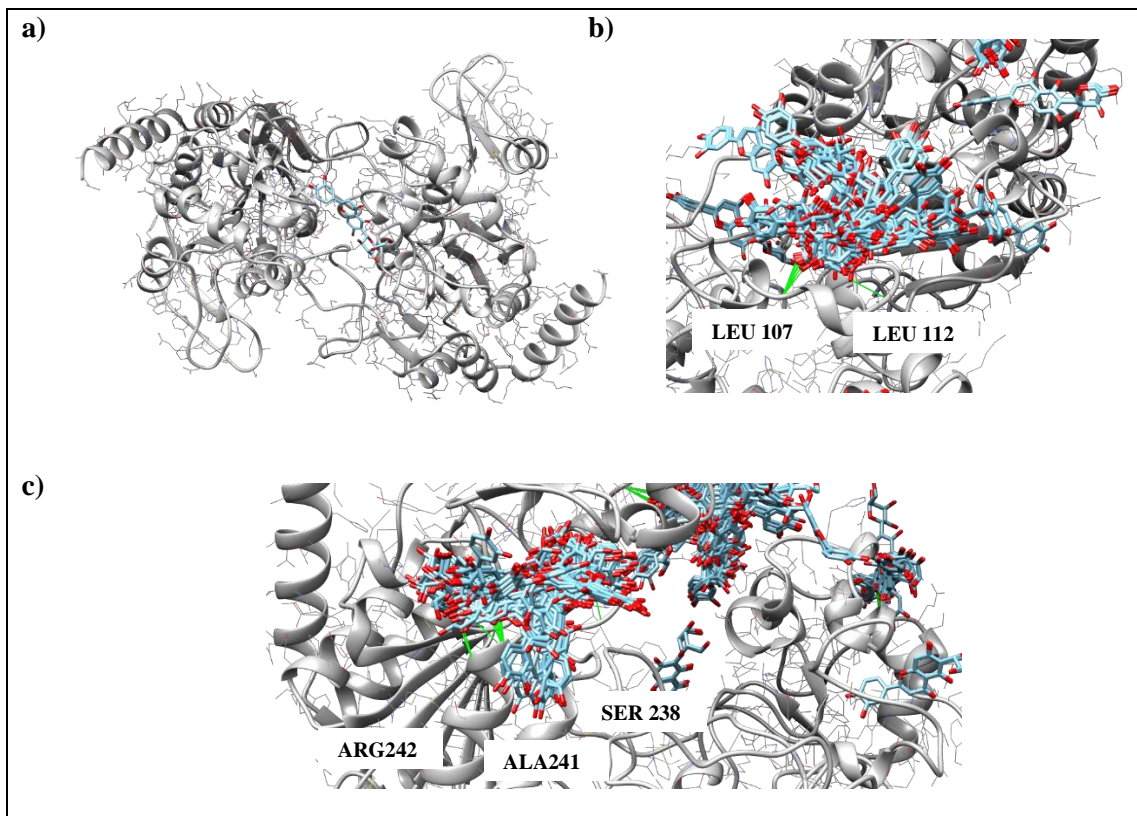
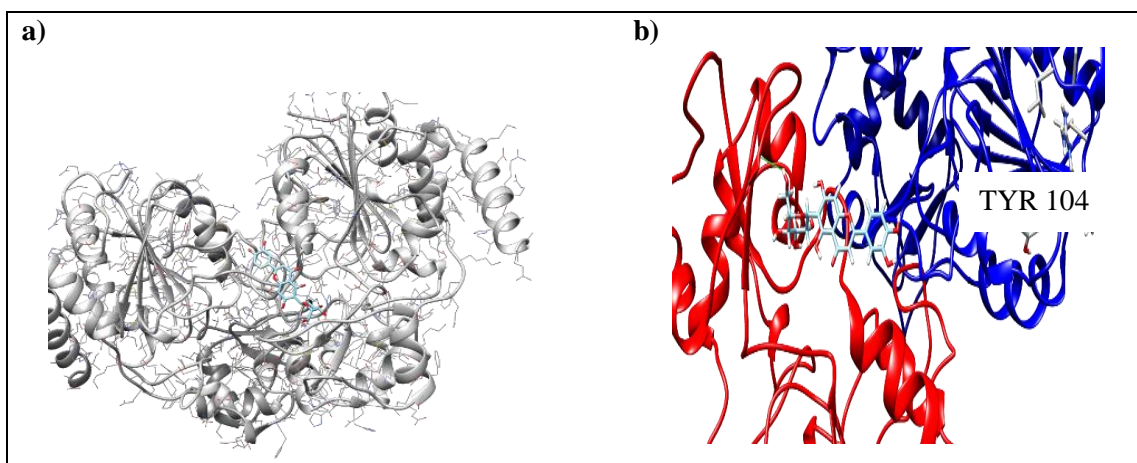


Ilustración 4-6: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula isovitexina

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa, S.,2023.

Se muestra la estructura general de la **(a)** enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de isovitexina **(b)** vista de cerca del complejo Sirt2/isovitexina en el aminoácido LEU107 y LEU112, los residuos con interacción se encuentran etiquetados **(c)** vista de cerca del complejo Sirt2/isovitexina en los aminoácidos SER238, ALA241, ARG242.



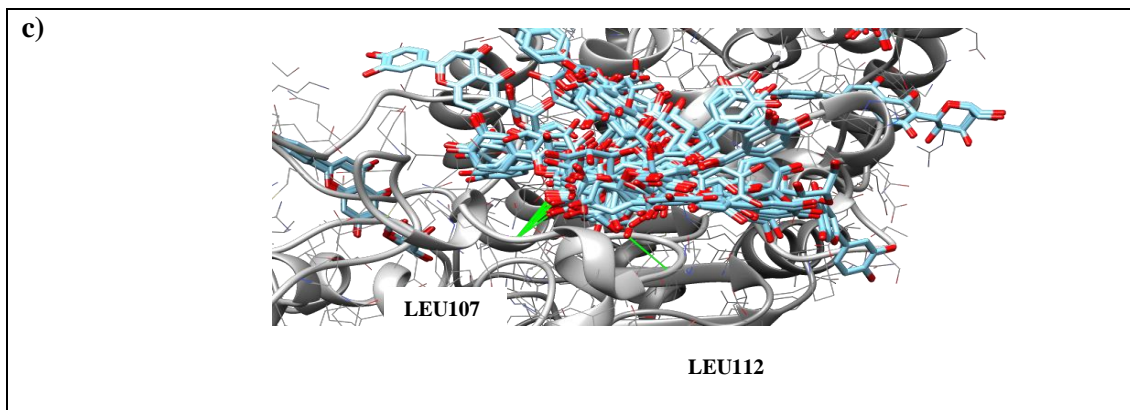


Ilustración 4-7: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula isorientina

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa, S.,2023.

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de isorientina (b) vista de cerca del complejo Sirt2/isorientina en el aminoácido TYR104, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/isorientina en los aminoácidos LEU107 Y LEU112.

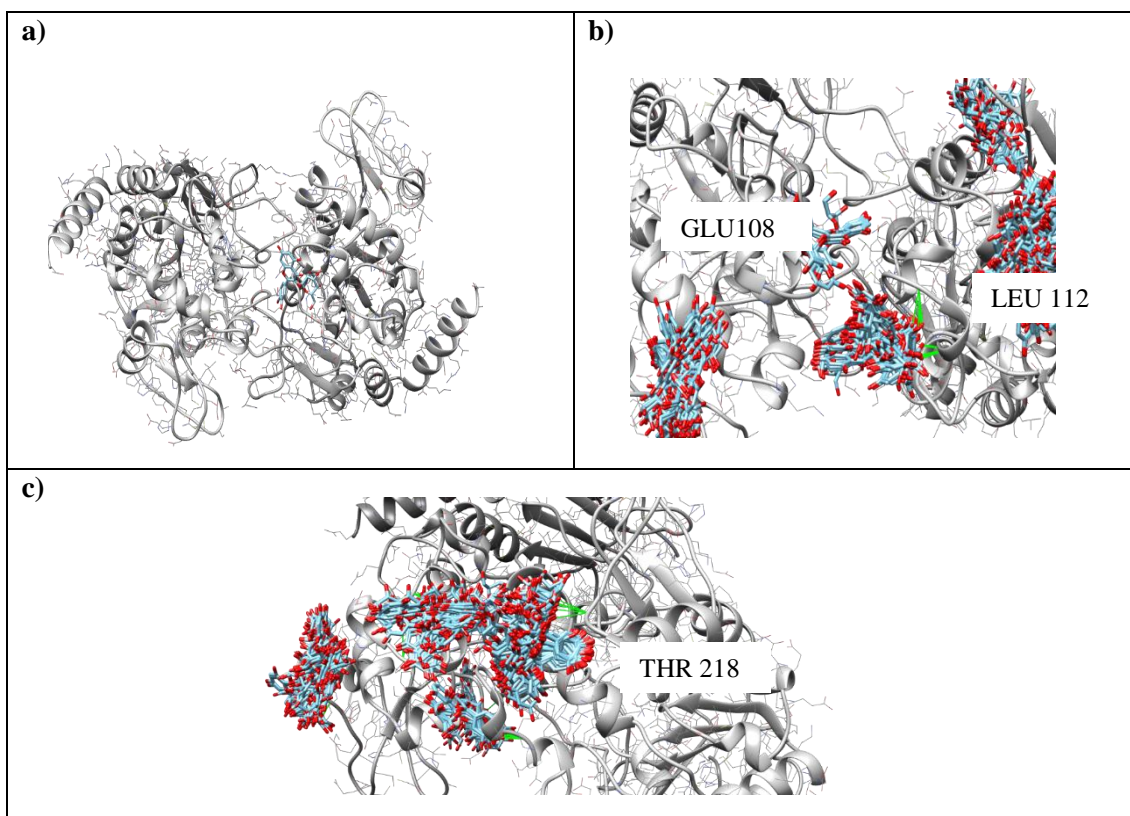


Ilustración 4-8: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula Quercetina 3-o-galactosido

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa, S.,2023

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de Quercetin 3-O-Galactosido (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ Quercetin 3-O-galactosido en el aminoácido GLU108 y LEU112, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ Quercetin 3-O-galactosido al aminoácido THR218.

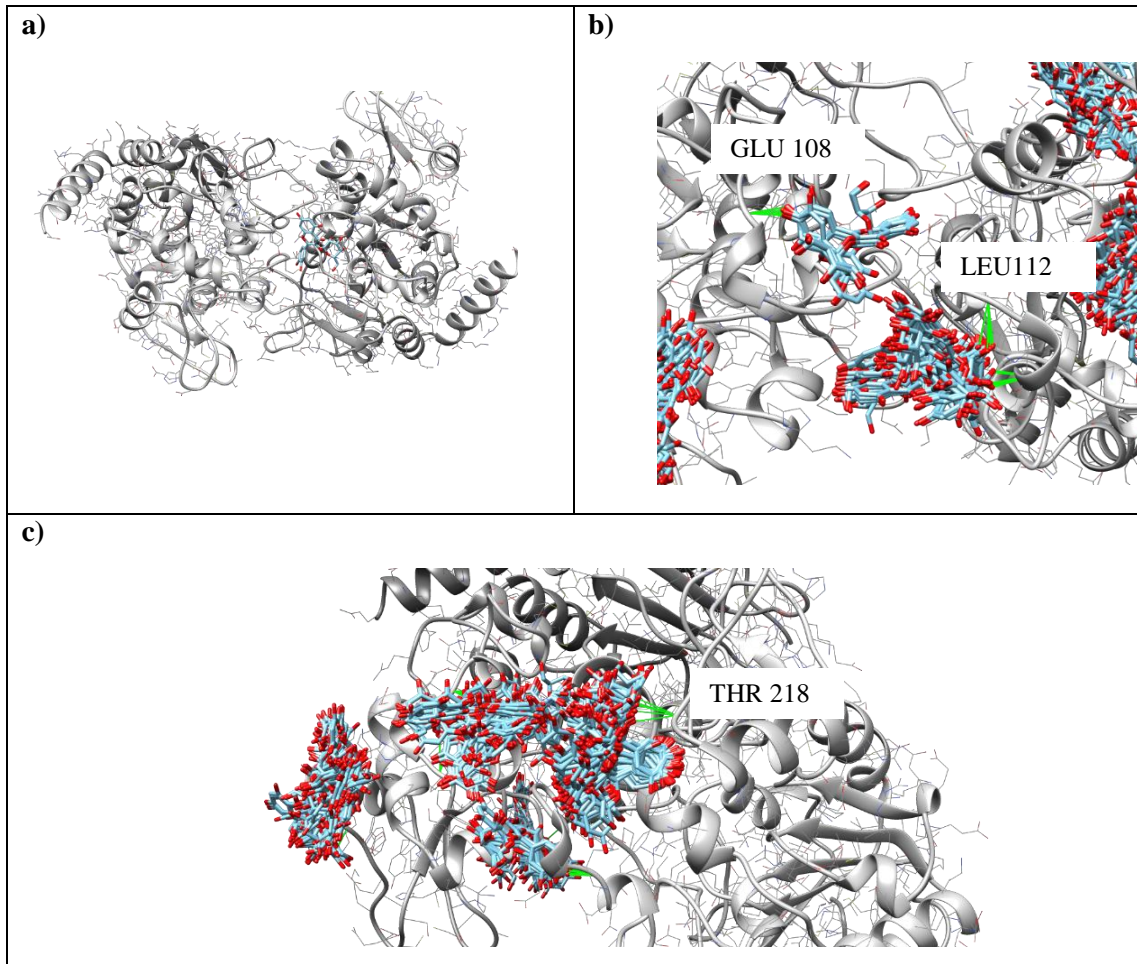


Ilustración 4-9: Docking Ciego de la molécula Quercetin 3-o-glucosido

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa, S.,2023.

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de Quercetin 3-O-glucosido (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ Quercetin 3-O-glucosido en el aminoácido GLU108 y LEU112, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ Quercetin 3-O-glucosido al aminoácido THR218.

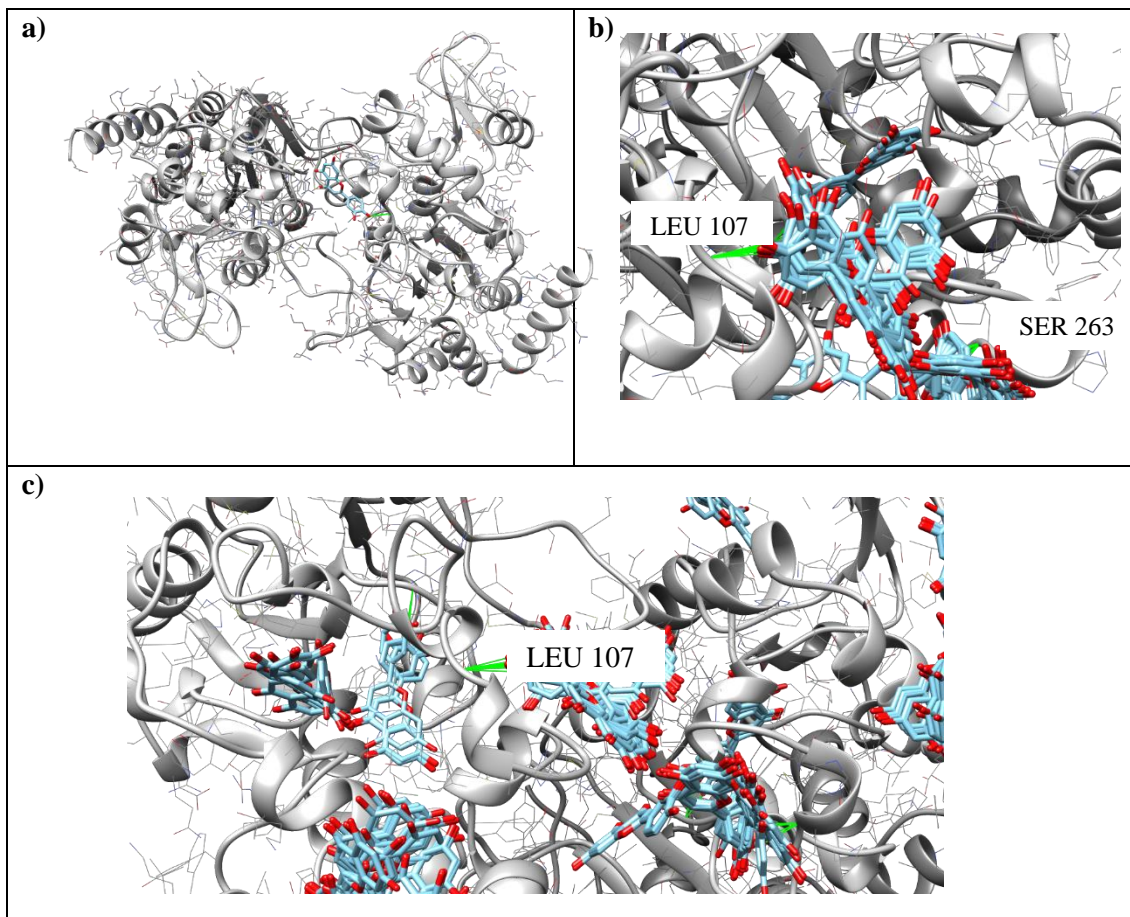
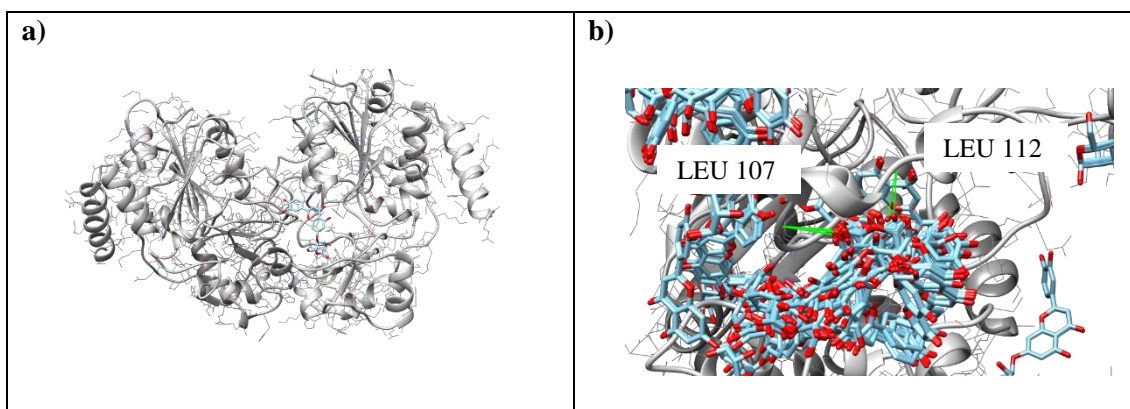


Ilustración 4-10: Dockin Ciego de la enzima 6QCN con la molécula luteolina

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa, S.,2023.

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de luteolina (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ luteolina en los aminoácidos LEU 107 y SER263, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ luteolina al aminoácido LEU107.



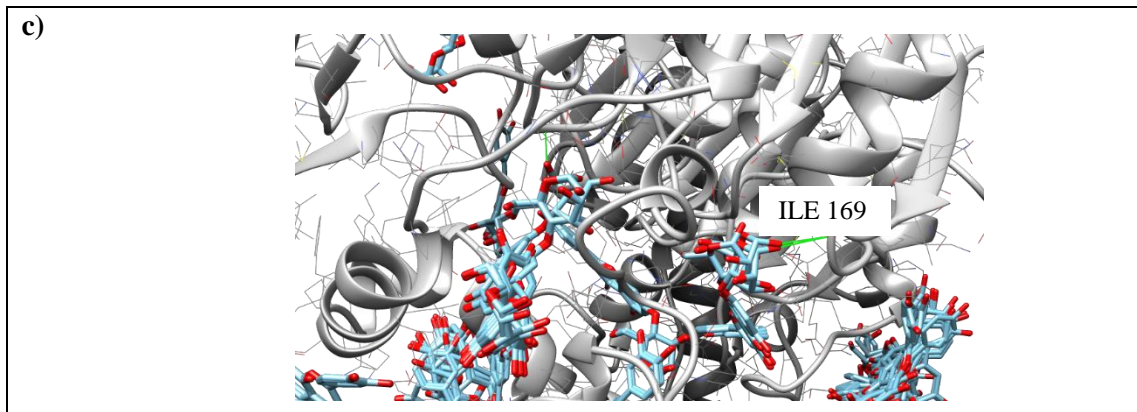


Ilustración 4-11: Docking Ciego con la enzima 6QCN y la molécula (i)

Realizado por: Figueroa, S.,2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de i (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ i en los aminoácidos LEU 107 Y LEU 112, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ i con el aminoácido ILE169.

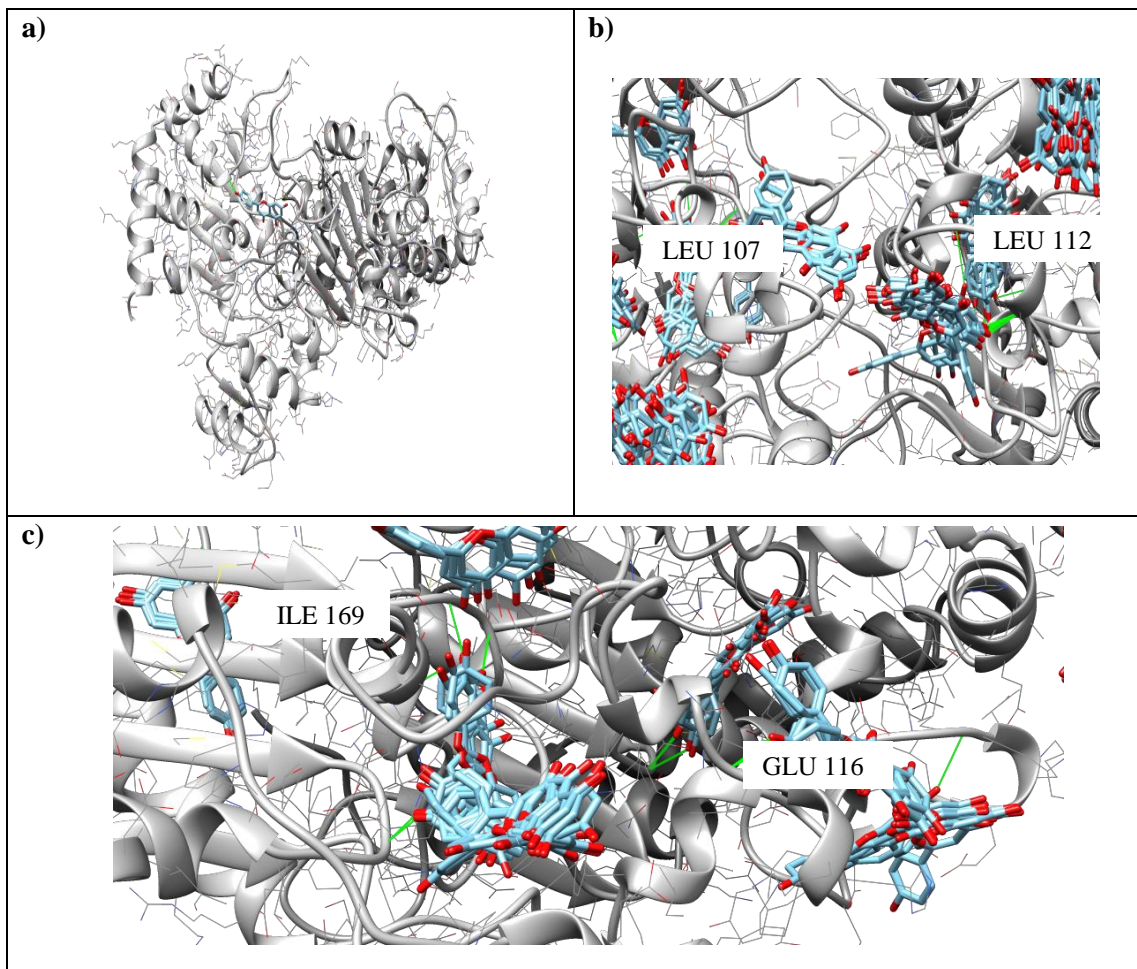


Ilustración 4-12: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula apigenina

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula apigenina (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ apigenina en los aminoácidos LEU 107 Y LEU 112, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ apigenina a los aminoácidos ILE169 Y GLU116.

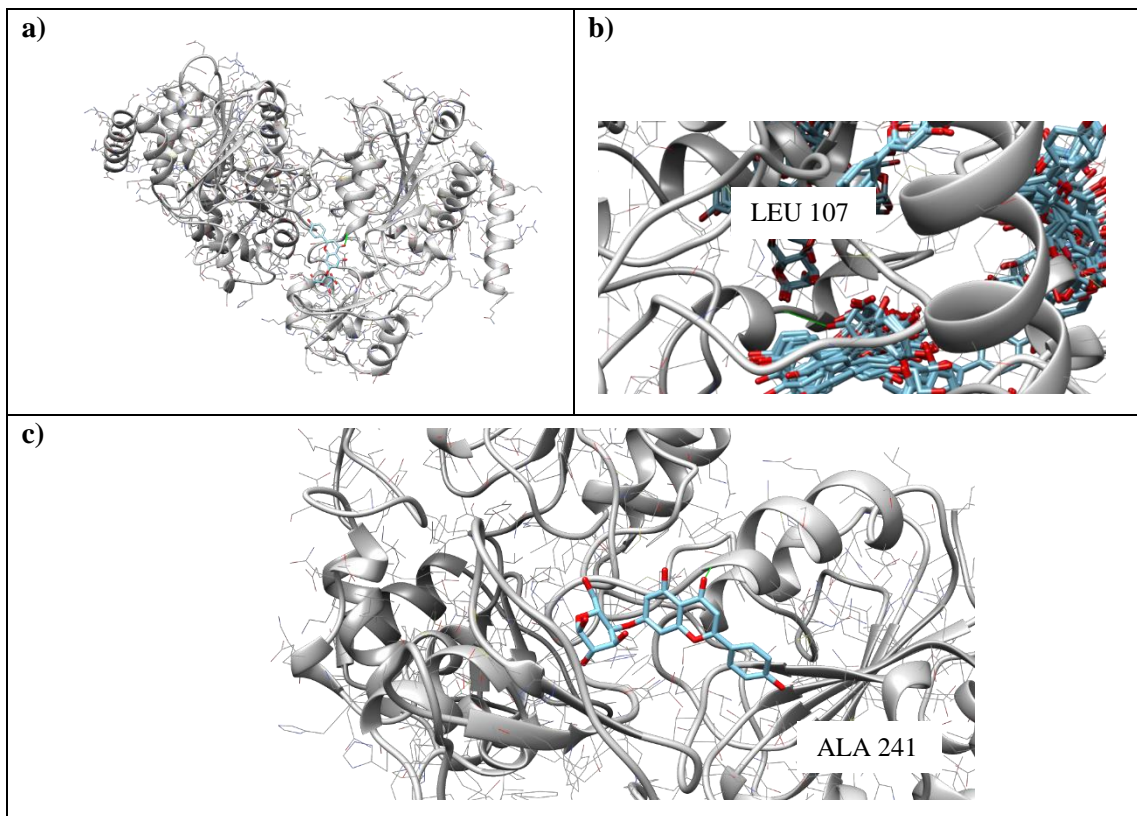


Ilustración 4-13: Docking Ciego de la enzima 6QCN y la molécula k

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de k (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ k en el aminoácido LEU 107, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/k al aminoácido ALA241.

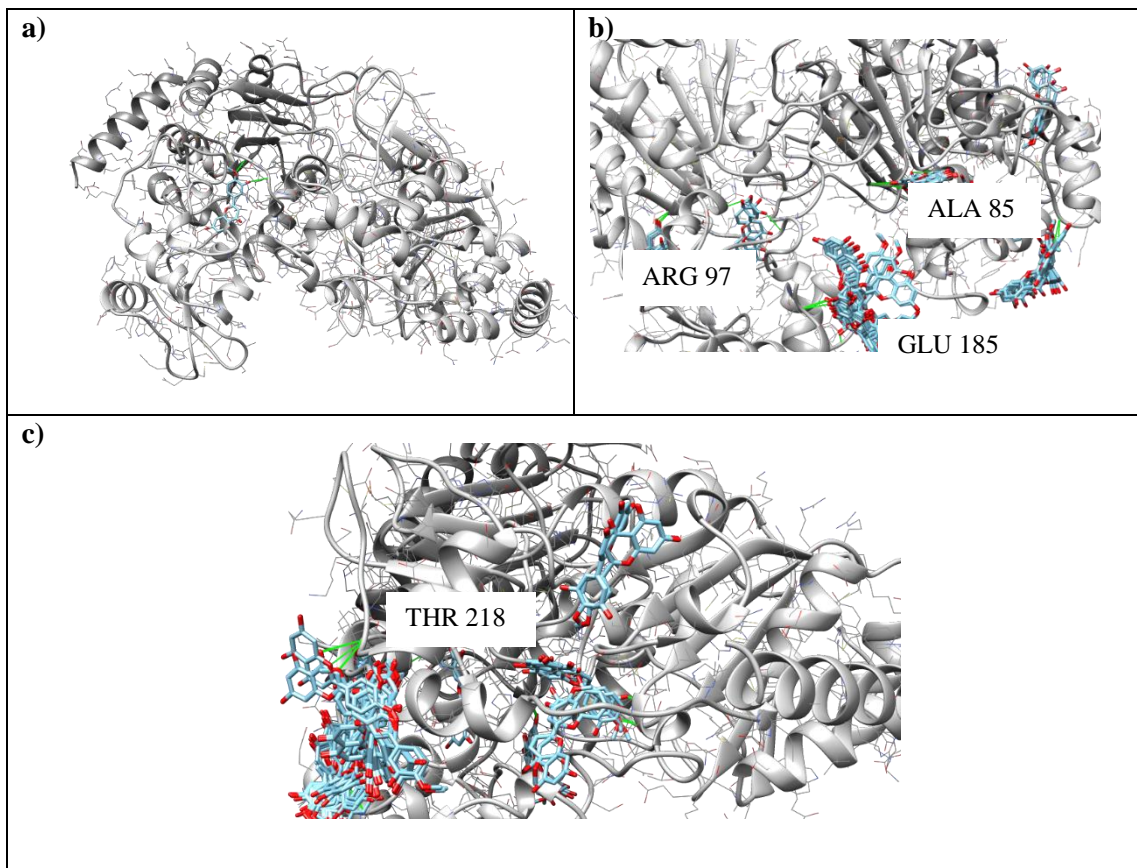


Ilustración 4-14: Dockin Ciego con la enzima 6QCN con la molécula diosmetina

Realizado por: Figueroa, S.,2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de diosmetina (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ diosmetina con los aminoácidos ARG 97, ALA 85 y GLU 185, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ diosmetina al aminoácido THR 218.

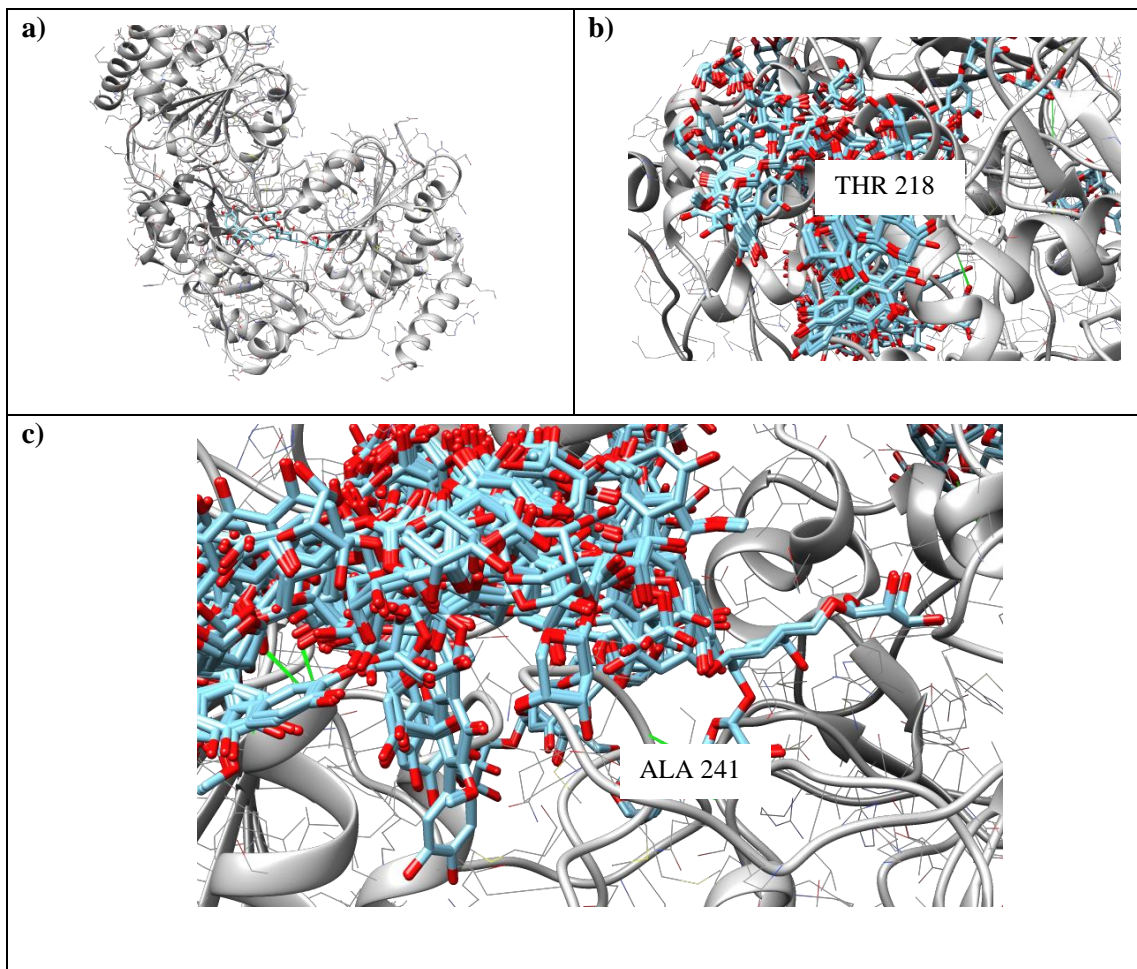


Ilustración 4-15: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula m

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de m (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ m en el aminoácido THR128, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ m al aminoácido ALA241.

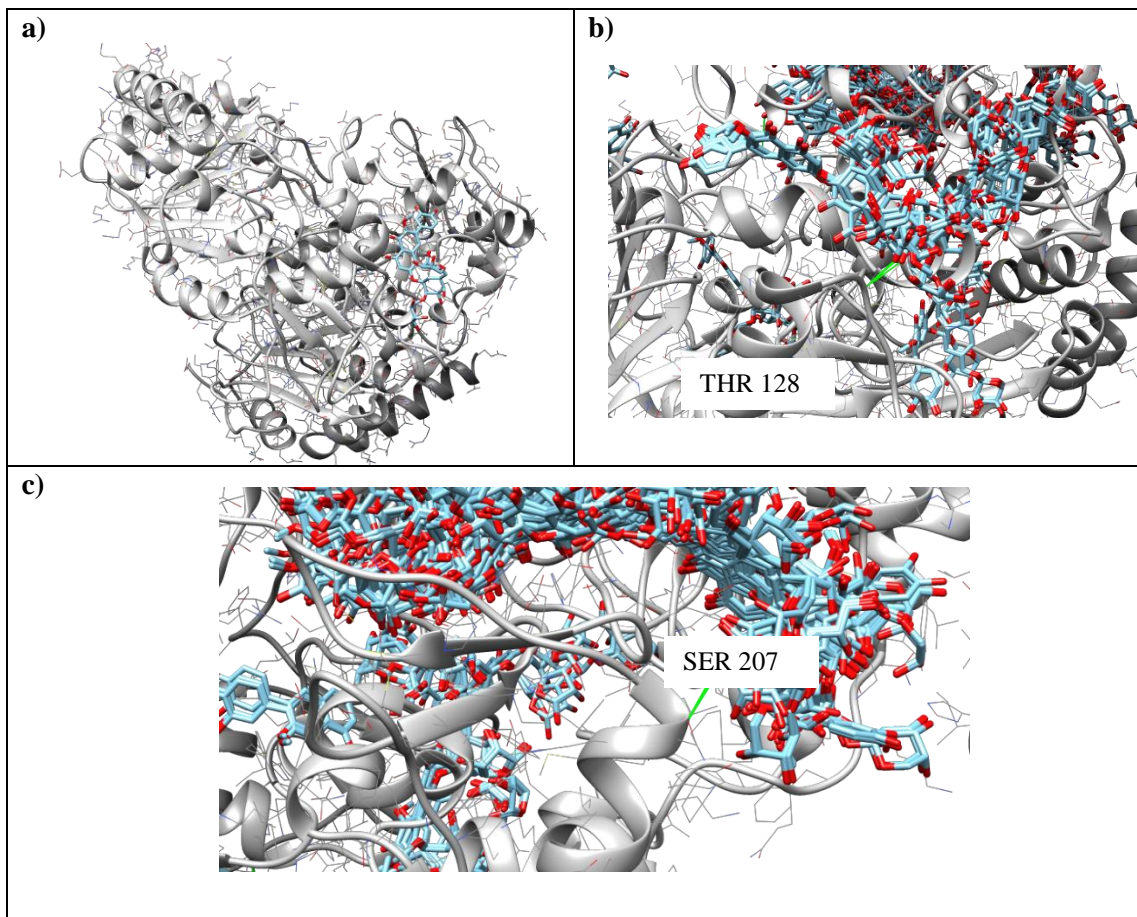


Ilustración 4-16: Docking Ciego con la molécula 2 Biddens (n)

Realizado por: Figuroz S;2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de n (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ n en el aminoácido THR128, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ n al aminoácido SER207.

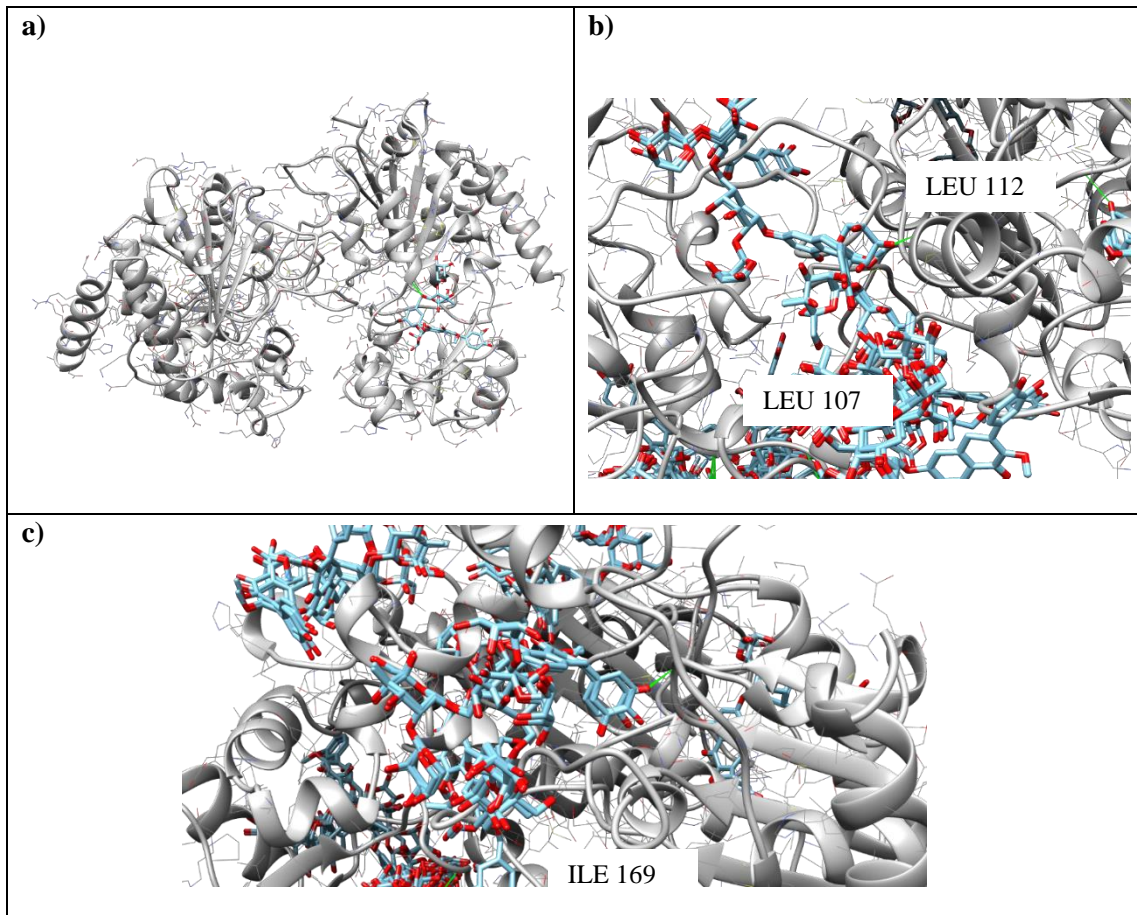


Ilustración 4-17: Docking Ciego molécula ñ

Realizado por: Figueroa, S;2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de ñ (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ ñ en los aminoácidos LEU 107 y LEU 112, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ ñ Al aminoácido ILE169.

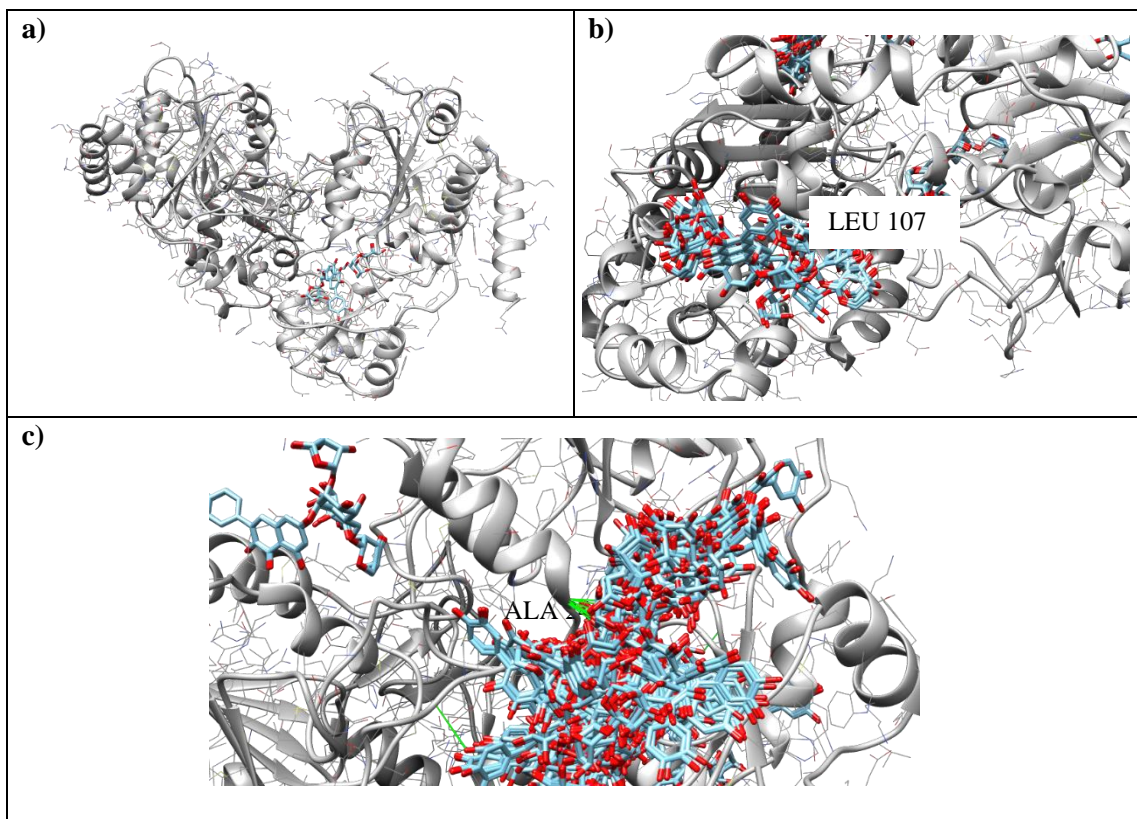


Ilustración 4-18: Docking Ciego de la enzima 6QCN con la molécula

Realizado por: Figueroa, S.,2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de o (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ o en el aminoácido LEU107, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ o con el aminoácido ALA241.

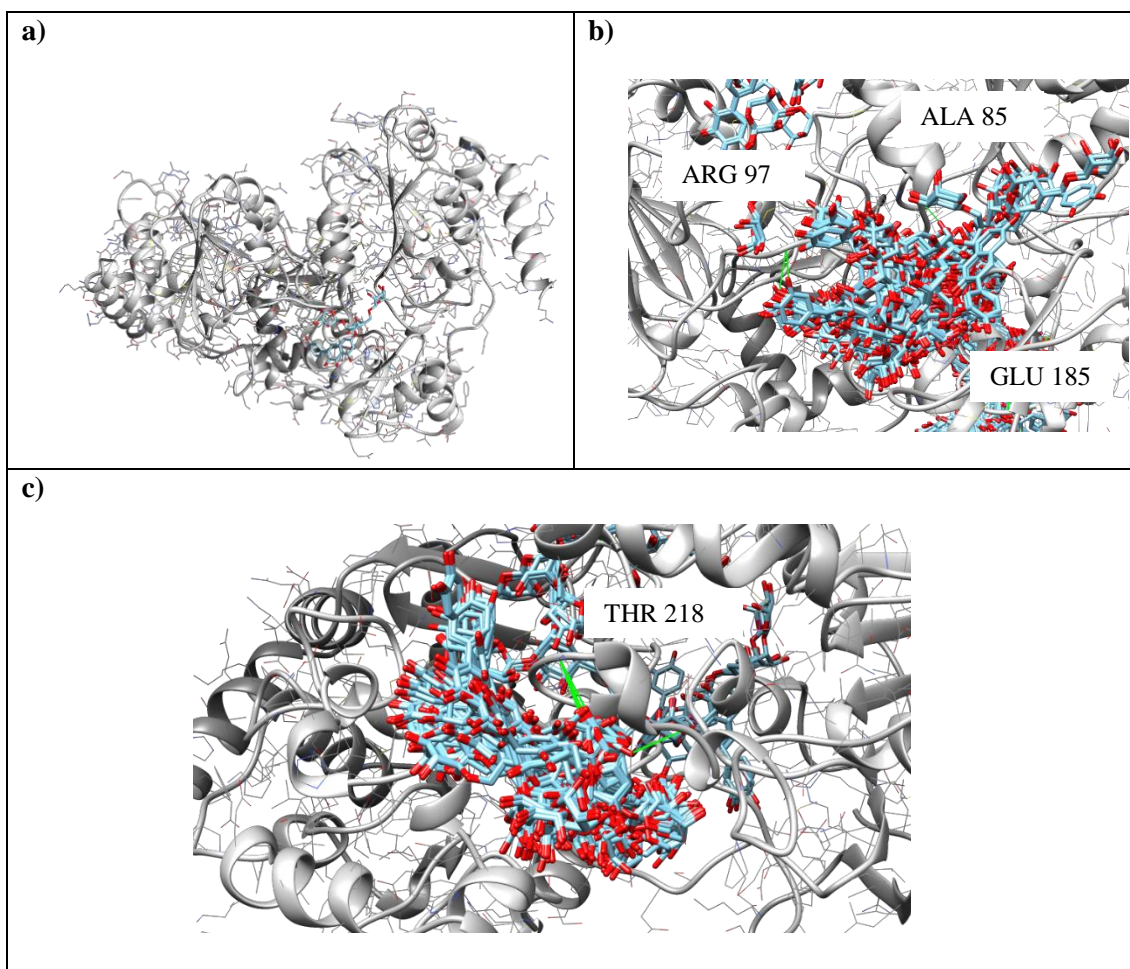


Ilustración 4-19: Docking Ciego de la enzima 6QCN con molécula p

realizado por: Figueroa S.,2023.

Fuente: UCSF Chimera

Se muestra la estructura general de la (a) enzima Sirt 2 unida a una sola molécula de p (b) vista de cerca del complejo Sirt2/ p en los aminoácidos ARG 97, ALA 85 y GLU 185, los residuos con interacción se encuentran etiquetados (c) vista de cerca del complejo Sirt2/ p con el aminoácido THR 218.

Tabla 4-8: Unión enzima ligando de las especies *Oreocallis grandiflora*, *Passiflora manicata* y *Myrcianthes halii*

<i>Oreocallis grandiflora</i>		<i>Passiflora manicata</i>			<i>Myrcianthes halii</i>	
A	b	c	d	e	F	g
-8.4563	-8.8525	-8.5723	-8.5166	-8.5166	-8.5579	-8.4244
-8.4414	-8.8174	-8.5051	-8.4051	-8.4051	-8.5232	-8.4125
-8.4397	-8.7186	-8.4952	-8.2926	-8.2926	-8.5098	-8.3638

-8.4286	-8.6996	-8.4760	-8.2678	-8.2678	-8.4769	-8.3544
-8.4119	-8.6892	-8.4220	-8.2583	-8.2583	-8.4268	-8.2542
-8.3927	-8.6702	-8.3500	-8.2359	-8.2359	-8.2715	-8.2414
-8.3887	-8.5570	-8.3263	-8.2206	-8.2206	-8.1849	-8.1710
-8.3304	-8.4705	-8.2840	-8.1704	-8.1704	-8.1795	-8.0906
-8.2316	-8.4020	-8.2549	-8.1405	-8.1405	-8.1563	-8.0530
-8.1913	-8.3934	-8.1924	-8.1185	-8.1185	-8.1173	-8.0431
-8.1830	-8.3374	-8.1862	-7.9540	-7.9540	-8.0609	-8.0283
-8.1769	-8.2970	-8.1538	-7.8415	-7.9065	-8.0508	-8.0275
-8.1458	-8.2757	-8.0312	-7.8356	-7.8415	-8.0382	-8.0155
-8.1192	-8.2695	-7.9251	-7.8322	-7.8356	-7.9659	-7.9687
-8.1169	-8.2298	-7.9096	-7.8302	-7.8322	-7.9457	-7.9572
-8.0799	-8.1862	-7.9052	-7.8270	-7.8302	-7.9351	-7.9307
-7.9673	-8.1787	-7.8982	-7.8227	-7.8270	-7.9326	-7.8965
-7.9245	-8.1578	-7.4615	-7.7984	-7.7900	-7.9313	-7.8842

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Tabla 4-9: Energía de unión enzima ligando de la especie *Buddleja japónica*

<i>Buddleja japónica</i>				
H	i	j	k	l
-7.2790	-8.5771	-7.5363	-8.5773	-7.5492
-7.2562	-8.5615	-7.4607	-8.5551	-7.5488
-7.2476	-8.5101	-7.3981	-8.2814	-7.5448
-7.2472	-8.5031	-7.3107	-8.2662	-7.5409
-7.2467	-8.4165	-7.3098	-8.1592	-7.5294
-7.0559	-8.4035	-7.0787	-8.0161	-7.5206
-7.0108	-8.3353	-7.0773	-7.9507	-7.4309
-6.9975	-8.3024	-7.0760	-7.8278	-7.4298
-6.9859	-8.2387	-7.0713	-7.8246	-7.2374
-6.9748	-8.1948	-7.0449	-7.7728	-7.2373
-6.9262	-8.1599	-7.0363	-7.7634	-7.2040
-6.9213	-8.1505	-6.9746	.7.7400	-7.1371
-6.8853	-8.1483	-6.9442	-7.7373	-7.1278
-6.8752	-8.1071	-6.9190	-7.6609	-7.1182
-6.8568	-8.0932	-6.9172	-7.6583	-7.1075
-6.8254	-8.0079	-6.9169	-7.5978	-7.0991
-6.8209	-8.0076	-6.9072	-7.5841	-7.0465
-6.7991	-7.9949	-6.8905	-7.5744	-7.0433

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Tabla 4-10: Energía de unión enzima ligando de la especie *Bidens andicola*

<i>Bidens andicola</i>					<i>Quercetina</i>
M	n	ñ	o	P	q
-9.7529	-9.5939	-10.1630	-10.4573	-10.0968	-7.4533
-9.6635	-8.8999	-10.0907	-10.3826	-10.0691	-7.4395
-9.3725	-8.8684	-10.0790	-10.1713	-9.5190	-7.4385
-9.3300	-8.8674	-10.0287	-10.0769	-9.3502	-7.4189
-9.2361	-8.8305	-9.9592	-10.0413	-9.3001	-7.4098
-9.2327	-8.8264	-9.9325	-9.9915	-9.2190	-7.2100
-9.1015	-8.7309	-9.9287	-9.9112	-9.2032	-7.2099
-9.0578	-8.7220	-9.9211	-9.9086	-9.1999	-7.2061
-9.0085	-8.7121	-9.8485	-9.8702	-9.1618	-7.1580
-8.9646	-8.7115	-9.8066	-9.8484	-9.1611	-7.1529
-8.9128	-8.7095	-9.8024	-9.8165	-9.1405	-7.1520
-8.9063	-8.6682	-9.7815	-9.8145	-9.1255	-7.1503
-8.9018	-8.6378	-9.7272	-9.7977	-9.0822	-7.1481
-8.9002	-8.6248	-9.6831	-9.7928	-9.041	-7.1463
-8.8415	-8.5980	-9.5856	-9.6852	-9.0123	-7.1322
-8.8373	-8.5776	-9.4669	-9.6416	-8.9458	-7.1164
-8.7135	-8.5697	-9.4372	-9.6394	-8.9360	-7.1014
-8.7113	-8.5557	-9.4244	-9.6394	-8.8778	-7.0966

Fuente: UCSF Chimera

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Tabla 4-11: Parámetros farmacocinéticos de la quercetina

Absorción gastrointestinal	Alta
Permeabilidad hematoencefálica	No
Sustrato P-gp	No
Inhibidor CYP1A2	Si
Inhibidor CYP2C19	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	Si
CYP3A4 inhibitor	Si
Log K_p (skin permeation)	-7.05 cm/s

Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Tabla 4-12: Características de lipofilicidad de la quercetina

iLOGP	1.63
XLOGP3	1.54
WLOGP	1.99
MLOGP	-0.56
SILICOS-IT	1.54
Consensus Log P_{0/w}	1.23

Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Tabla 4-13: Características de solubilidad en agua de la quercetina

ESOL	Log S (ESOL)	-3.16
	Solubilidad	6.98e-04 mol/l
	Clase	Soluble
Ali	Log S (ESOL)	-3.91
	Solubilidad	1.24e-04 mol/l
	Clase	Soluble
SILICOS-I T	Log S (ESOL)	-3.24
	Solubilidad	5.73e-04 mol/l
	Clase	Soluble

Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa S.,2023.

Tabla 4-14: Naturaleza Druglikeness y Química Medicinal de la quercetina

Druglikeness	Lipinski	Si; 0 violaciones
	Puntuación de biodisponibilidad	0.55
Química Medicinal	Leadlikeness	Si
	Accesibilidad cinética	3.23

Fuente: SwissADME

Realizado por: Figueroa S., 2023.

4.1 Análisis de resultados

Passiflora manicata, *Oreocallis grandiflora*, *Myrcianthes hallii*, *Bidens andicola* son especies vegetales que forman parte de la flora nativa del Ecuador. Estas plantas son utilizadas en el país como parte de la medicina tradicional en el tratamiento de infecciones bacterianas e inflamaciones, en estudios realizados por (D. R. Vinueza et al., 2017), (D. Vinueza et al., 2018), (Ożarowski & Karpiński, 2021), (Chavez Carvajal et al., 2016), las cinco especies vegetales en su composición química contienen flavonoides derivados de la quercetina. Según (Hardeep Singh Tuli 2019) los flavonoides son una clase de componentes bioactivos, que en particular han sido probados en contra de varias enfermedades como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, desordenes neurológicos, entre otros, todo ello debido a que son conocidos como objetivos moleculares por su papel clave en la apoptosis, ciclo celular, angiogénesis, metástasis, inflamación y estrés oxidativo. Otra de las especies vegetales analizadas en tanto a los flavonoides derivados de la quercetina fue la *Buddleja japónica*, la cual según (Shafiulah khan et al., 2019) entre sus funciones se encuentra el efecto antioxidante, anti alérgico, anti proliferativo y en algunos casos sedante.

Así, el potencial de un futuro fármaco que es capaz de interactuar con una diana depende de sus propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y toxicológicas, que determinan su aptitud para acceder al lugar de acción y ejercer su actividad terapéutica (Dómenech José & Martínez José, n.d.) Durante los procesos de descubrimiento y desarrollo de fármacos, que consumen mucho tiempo y recursos, se evalúan gran número de estructuras moleculares según parámetros diversos, a su vez estos parámetros ADME han demostrado que la estimación temprana en la fase de descubrimiento reduce la posibilidad de fracaso relacionado con la farmacocinética en las fases clínicas (Dina et al., 2017). En el presente trabajo se evaluaron las propiedades del perfil ADME, propiedades farmacocinéticas, naturaleza drug-likeness y viabilidad química farmacéutica mediante la herramienta SwissADME la cual es de uso libre y se encuentra en <http://www.swissadme.ch> y es de fácil análisis (Dina et al., 2017). Se analizó un total de 17 moléculas pertenecientes a la composición química de las 5 especies vegetales seleccionadas usando la herramienta SwissADME para la predicción de parámetros de perfil ADME, propiedades farmacocinéticas (Tabla 3), naturaleza drug-likeness (Tabla 6) y viabilidad química farmacéutica (Tabla 6).

Basado en los datos obtenidos de la herramienta SwissADME en el presente estudio se comprobó que dos derivados glicosilados de la quercetina pertenecientes a la especie *Buddleja japonica*

siguen la regla de Lipinski y demostraron poseer similitud farmacéutica, sin embargo, dichas moléculas presentaron una unión menos favorable a la enzima 6QCN en relación a la quercetina, contrario a las cinco moléculas analizadas de la especie *Bidens andicola* puesto que los datos de energía de unión a la enzima fueron menores lo que indica una unión favorable que supera a la quercetina.

De igual importancia el sitio de unión de la quercetina a la enzima 6QCN según You Weijie et al. (2019) el efecto inhibitorio de la quercetina y derivados se basa en un sitio de unión alternativo en la entrada del sitio activo de la Sirtuina 6 en los aminoácidos PRO 62, ALA53 e ILE 61, en tanto a los aminoácidos a los que se une en la Sirtuina 2 GLU 116, GLU 120, TYR 114, PHE 235. En el estudio realizado del acoplamiento molecular (Docking) mediante la herramienta SwissDock y Chimera UCSF se observó que los derivados de la quercetina se unen en su mayoría al aminoácido LEU 106 y LEU 112 y únicamente la apigenina presente en la especie *Buddleja japónica* se une a uno de los aminoácidos cercanos al sitio activo como lo indica la bibliografía, siendo la energía de unión más favorable al de la quercetina.

CONCLUSIONES

Mediante el uso de la plataforma suiza bioinformática “SwissADME” se realizó la predicción de los parámetros del perfil ADME tales como propiedades farmacocinéticas como: naturaleza drug-likeness según el modelo de Lipinski, mediante la importación de SMILES obtenidos previamente de fuentes bibliográficas y la herramienta ChemDraw, además se determinó tanto la solubilidad en agua como lipofilia. Así mismo se compararon los datos obtenidos sobre las moléculas de estudio y la quercetina que es la molécula sintética ya establecida para el tratamiento del cáncer y otros padecimientos. De tal manera se estableció que la molécula con mejor perfil ADME, propiedades farmacocinéticas, naturaleza drug-likeness y viabilidad química farmacéutica es la molécula i y k de la especie *Buddleja japónica* debido a su similitud de los parámetros ya mencionados de la quercetina.

La Sirtuina 2 de código 6QCN es una de las enzimas que regulan el ciclo celular y se encuentran relacionadas con la progresión del cáncer cuyo ligando endógeno es la quercetina, por tal razón en el presente trabajo se analizaron 17 moléculas derivadas de la quercetina pertenecientes a la composición química de 5 especies vegetales, en donde se concluyó mediante un estudio *in silico* que las moléculas encontradas en la especie *Bidens andicola* presentan un acoplamiento favorable con la enzima según los valores de energía registrados en el análisis en comparación a la quercetina, siendo las moléculas l, m, n, ñ, o y p las que presentan menor energía libre de unión. Los datos obtenidos del acoplamiento molecular indicaron una alta probabilidad de que las moléculas n, ñ, o, p y q actúen como inhibidores de la enzima y sean posibles candidatos para terapia farmacológica.

RECOMENDACIONES

Modificar la estructura de las moléculas que no cumplen con la primera regla de los cinco de Lipinski en cuanto al peso molecular, y los grupos donadores.

Implementar diferentes herramientas para el análisis del perfil ADME de las moléculas con potencial farmacológico.

Evaluar *in silico* más especies vegetales de uso tradicional con la finalidad de comprobar su función medicinal.

GLOSARIO

Quercetina: Es un flavonol que se encuentra en la mayoría de frutos y en mayores cantidades en bayas, arándanos rojos. Además, es un inhibidor de la lipooxigenasa (Lemus Calderón 2006).

Apoptosis: La apoptosis es la muerte programada de las células en donde se ve disminuida la capacidad de las células para repararse, daño del ADN y contracción del citoplasma (Anchordoquy Juan, 2012)

Alanina: Es un sólido de sabor dulce, que se encuentra en la carne, el pollo, pescado, huevos y productos lácteos y algunos vegetales ricos en proteínas. Capaz de inhibir o reducir la neurotransmisión en el cerebro y estimular la producción de anticuerpos.
(G Rodríguez, 111 C.E.)

Sitio activo: El sitio activo en el cual el o los sustratos se unen a la enzima. Se encuentran en el interior de la estructura proteica, formando hendiduras o bolsas, de manera que el sustrato pueda experimentar interacciones (IFRÁN- NANCY et al., n.d.).

BIBLIOGRAFÍA

1. **ANCHORDOQUY, Juan Mateo.** Efecto del zinc sobre la maduración de los ovocitos de bovino y su impacto sobre la capacidad de desarrollo embrionario posterior [en línea]. (Trabajo de titulación) (Pregrado). Universidad Nacional de La Plata. 2012. pags. 20-24. [Consulta: 2023-11-20]. Disponible en: <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/19404>
2. **ARRANZ, Julio Cesar, GARCÍA, Juan Alexander, & VELAR, Ramon.** *Introducción al diseño racional de fármacos.* [blog]. Ciudad de la Habana: Editorial Universitaria, 2008. [Consulta: 14 agosto 2023]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=5eDzDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
3. **ATHAR, Mohd, SONA, Alfred, BEKONO, Borys Davis & NTIE-KANG, Fidele.** “Fundamental physical and chemical concepts behind “drug-likeness” and “natural product-likeness”. *Physical Sciences Reviews.* [en línea], 2019, (Gryter), vol. 4 (12). [Consulta: 18 noviembre 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/psr-2018-0101>
4. **CHAVEZ CARVAJAL, Patricia, et al.** “Chemical Characterization and in Vitro Antibacterial Activity of *Myrcianthes hallii* (O. Berg) McVaugh (Myrtaceae), a Traditional Plant Growing in Ecuador”. *Materials* [en línea], 2016, (Ecuador), vol. 9(6), pags. 454. [Consulta: 20 agosto de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ma9060454>
5. **CHEN, Xauli, et al.** “Sirtuin 2 (SIRT2): Confusing Roles in the Pathophysiology of Neurological Disorders”. *Frontiers in Neuroscience.* [en línea], 2022, (Seul), Vol. 15. [Consulta: 07 enero 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.614107>
6. **DAINA Antonie, & ZOETE Vincent.** “Boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules”. *ChemMedChem.* [en línea], 2020, (New Jearsy), vol. 11. [Consulta: 06 febrero 2024]. Disponible en: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.201600182>
7. **DENGYU Yang, TIANCHENG Wang, MIAO Long, & PENG Li.** “Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine”. *Oxidative Medicine and Cellular Longevit* [en línea], 2020, (Songrim), vol 5 (12), pags. 3–4.
8. **DINA, Antonie & ZOETE, Vincent.** “SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules”. *Scientific Reports Longevit* [en línea], 2017, (Sp), vol 7. [Consulta: 06 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep42717>

9. **DÓMENECH, José & MARTÍNEZ, José.** Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética Concepcion Peraire Edis. Madrid; 2013. [Citado: 2024-04-11]. Disponible en: <https://redbiblioteca.ucacue.edu.ec/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=108740>
10. **HARDEEP, Singh Tuli.** *Current Aspects of Flavonoids*: [blog]. Mexico, 2019. [Consulta: 14 septiembre 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-13-5874-6>
11. **HERNÁNDEZ HUERTA, Daniel.** “Efecto modulador de los receptores cannabinoides tipo 1 y 2 por iminas quirales: estudio in silico”. *BUAP* [en línea], 2022, (Ecuador). vol. 12 (2), 25-26. [Consulta: 20 diciembre 2023]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/items/e80b1360-dc3f-4a3b-8bc0-e6414b503665>
12. **HERNÁNDEZ, Roberto, FERNÁNDEZ, Carlos & BAPTISTA, Pilar.** *Metodología de la investigación* [en línea]. Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial, Reg. Núm. 1890. [Consulta: 20 enero 2024]. Disponible en: https://www.uv.mx/personal/cbustamante/files/2011/06/Metodologia-de-la-Investigaci%C3%83%C2%B3n_Sampieri.pdf
13. **JOSHI Amit, et al.** “Quercetin Compound Analysis to Develop Treatment for Dementia Associated with Alzheimer’s disease in Humans: In-silico Study”. *Journal of Drug and Alcohol Research*, [en línea], 2022, (Inglaterra), vol 11 (4). [Consulta: 15 enero 2024]. Disponible en: <https://www.ashdin.com/articles/quercetin-compound-analysis-to-develop-treatment-for-dementia-associated-with-alzheimers-disease-in-humans-insilico-study-92290.html>
14. **Karam F.A Soliman, & Yashwant V. Pathak.** *Flavonoid and anti-aging the role of transcription factor nuclear erythroid 2-related factor 2*. [en línea]. First Edition. Parkway NW, Suite 300: Nutraceuticals. 2023. [Consulta: 16 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.routledge.com/Flavonoids-and-Anti-Aging-The-Role-of-Transcription-Factor-Nuclear-Erythroid-2-Related-Factor2/Soliman-Pathak/p/book/9781032113739>
15. **LEMUS CALDERÓN, Ana Cristina.** Determinación de capacidad antioxidante del cauco crudo y procesado, comparado con los arándanos azules. [en línea]. (Trabajo de titulación) (Pregrado). Universidad Del Valle de Guatemala. 2006. pags. 20-23. [Consulta: 2023-12-15]. Disponible en: <https://repositorio.uvg.edu.gt/handle/123456789/323>
16. **MUHAMMAD Azeem, et al.** “An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: a review”. *Polymer Bulletin*, [en línea], 2020, (Oregon), vol. 80, pags. 241–262. [Consulta: 27 febrero 2024]. Disponible en:

'An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: a review''

17. **OŹAROWSKI, Melanie, & KARPINSKI, Tioberto.** "Extracts and Flavonoids of Passiflora Species as Promising Anti-inflammatory and Antioxidant Substances". *Current Pharmaceutical Design*. [en línea], 2023, (Colombia), vol. 27(22), págs. 2582–2604. [Consulta: 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200526150113>
18. **PIÑEIRO, Fabiana & ZELAYA, Michelle.** "Sobre la investigación, desarrollo y producción pública de nuevos medicamentos". *Ciencia, Tecnología y Política*. [en línea], 2018, (Argentina), vol. 3 (2), págs. 04. [Consulta: 16 enero 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.24215/26183188e040>
19. **RIEKELT, Houtkoopér.** "Sirtuins: Proteins and Cell Regulation". MDPI. [en línea], 2018, (Argentina), vol. 12 (2), pags. 386. [Consulta: 15 febrero 2024]. Disponible en: [https://www.mdpi.com/2227-9059/12/2/386#:~:text=Sirtuins%20\(SIRTs\)%20are%20stress%2D,significantly%20regulate%20several%20cellular%20processes.](https://www.mdpi.com/2227-9059/12/2/386#:~:text=Sirtuins%20(SIRTs)%20are%20stress%2D,significantly%20regulate%20several%20cellular%20processes.)
20. **RODRÍGUEZ, Amaranda & MARTINEZ, Jaime.** "Construcción de un modelo de clasificación de toxicidad en el desarrollo de fármacos basado en deep learning" *PuMed*. [en línea], 2018, (España), vol. 64 (14), pags. 15 – 20. [Consulta: 06 febrero 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31844103/#:~:text=We%20find%20that%20quercetin%20activates,at%20the%20active%20site%20entrance.>
21. **SOLIMAN, Karim, & PATHAK, Yiuan.** *Flavonoids and Anti-Aging; The Role of Transcription Factor Nuclear Erythroid 2-Related Factor 2*. [en línea], 2018, (España), vol. 37 (9). [Consulta: 06 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.crcpress.com/>
22. **SOTRIFFER, Camilo.** "Docking of Covalent Ligands: Challenges and Approaches. In" *Molecular Informatics* [en línea], 2018, (España), vol. 37 (9). [Consulta: 06 febrero 2024]. Disponible en: Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/minf.201800062>
23. **SWISSADME.** *Swiss design drugs*. [blog]. Lausanne, 2020 [Consulta: 20 de agosto 2023]/ Disponible en: SwissADME
24. **VINUEZA, Daysi, et al.** "Flavonoids in Ecuadorian Oreocallis grandiflora (Lam.) R. Br.: Perspectives of use of this species as a food supplement". *Evidence-Based Complementary*

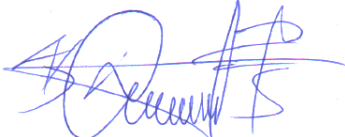

and Alternative Medicine [en línea], 2018, (España), vol. 66 (1), 300-305. [Consulta: 05 febrero 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/1353129>

25. **VISHWANATH, Gaitonde, & ASHIT, Trivedi.** “Drug Discovery and Development - New Advances”. *Patheon Pharma*. [en línea], 2020, (Valencia), vol. 77 (2), pags. 95-100. [Consulta: 26 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.patheon.com>
26. **WOUTERS, Oscar & LUYTEN, Julián.** “Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018”. *JAMA* [en línea], 2020, (España), vol. 323(9), 844 [Consulta: 26 febrero 2024] <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166>
27. **YOU, Weijie, et al.** “Structural basis for the activation and inhibition of Sirtuin 6 by quercetin and its derivatives”. *Scientific Reports*. [en línea], 2020, (Valencia), vol. 77 (2), pags. 95-100. [Consulta: 26 febrero 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31844103/#:~:text=We%20find%20that%20quercetin%20activates,at%20the%20active%20site%20entrance.>



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LA GUÍA PARA
NORMALIZACIÓN DE TRABAJOS DE FIN DE GRADO

Fecha de entrega: 01/08/ 2024

INFORMACIÓN DEL AUTOR
Nombres – Apellidos: Solange Janai Figueroa Miranda
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: Ciencias
Carrera: Bioquímica y Farmacia
Título a optar: Bioquímica Farmacéutica
 BQF. Diego Renato Vinuesa Tapia., M.Sc. Director del Trabajo de Integración Curricular
 BQF. John Marcos Quispillo Moyota., M.Sc. Asesor del Trabajo de Integración Curricular