

**UNIVERSIDAD PERUANA UNIÓN**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Profesional de Medicina Humana



*Una Institución Adventista*

**Acoplamiento molecular de compuestos de origen natural para  
inhibir a la proteína quinasa 4 dependiente de ciclina**

Tesis para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano

**Autores:**

Jair André Ramos Quiliche

Daniela Carolina Romero Valverde

**Asesor:**

Dr. Salomón Huanchuire Vega

Lima, mayo 2022

# DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA DE TESIS

Dr. Salomón Huancahuire Vega de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana, de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

Que la presente investigación titulada: “**ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE COMPUESTOS DE ORIGEN NATURAL PARA INHIBIR A LA PROTEÍNA QUINASA 4 DEPENDIENTE DE CICLINA**” constituye la memoria que presenta los Bachilleres (Jair Ramos Quiliche y Daniela Romero Valverde) para obtener el título de Profesional de Médico Cirujano, cuya tesis ha sido realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

Las opiniones y declaraciones en este informe son de entera responsabilidad del autor, sin comprometer a la institución.

Y estando de acuerdo, firmo la presente declaración en la ciudad de Lima, a los 26 días del mes de mayo del año 2022.



---

Dr. Salomón Huancahuire Vega

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Lima, Naña, Villa Unión, a 24 día(s) del mes de Mayo del año 2022 siendo las 18:00 horas, se reunieron los miembros del jurado en la Universidad Peruana Unión Campus Lima, bajo la dirección del (de la) presidente(a):

M<sup>c</sup> Nélver Elias Soriano Morcua el (la) secretario(a): M<sup>j</sup>. Edda Evert  
Newsall Noviega y los demás miembros: M<sup>tro</sup>. Luis Felipe  
Segura Uliáez y el (la) asesor(a) Dr. Salomón Huancaburine  
Vega con el propósito de administrar el acto académico de sustentación de la tesis titulado:

Acoplamiento molecular de compuestos de origen natural para inhibir a la proteína quinasa 4 dependiente de cistina.

del(los) bachiller(es): a) Daniela Carolina Romero Valverde  
 b) Jair Andre Ramos Quiliche  
 c) .....

..... conducente a la obtención del título profesional de: .....

Médico Cirujano  
(Denominación del Título Profesional)

El Presidente inició el acto académico de sustentación invitando al (a la) / a (los) (las) candidato(a)s hacer uso del tiempo determinado para su exposición. Concluida la exposición, el Presidente invitó a los demás miembros del jurado a efectuar las preguntas, y aclaraciones pertinentes, las cuales fueron absueltas por al (a la) / a (los) (las) candidato(a)s. Luego, se produjo un receso para las deliberaciones y la emisión del dictamen del jurado.

Posteriormente, el jurado procedió a dejar constancia escrita sobre la evaluación en la presente acta, con el dictamen siguiente:

Bachiller (a): Daniela Carolina Romero Valverde

CALIFICACIÓN	ESCALAS			Mérito
	Vigesimal	Literal	Cualitativa	
<u>Aprobado</u>	<u>19</u>	<u>A</u>	<u>Excelente</u>	<u>Excelencia</u>

Bachiller (b): Jair Andre Ramos Quiliche

CALIFICACIÓN	ESCALAS			Mérito
	Vigesimal	Literal	Cualitativa	
<u>Aprobado</u>	<u>19</u>	<u>A</u>	<u>Excelente</u>	<u>Excelencia</u>

Bachiller (c): .....

CALIFICACIÓN	ESCALAS			Mérito
	Vigesimal	Literal	Cualitativa	

(\*) Ver parte posterior Esta sustentación fue realizada de manera virtual u online sincrónica conforme al reglamento de Grados y Título

Finalmente, el Presidente del jurado invitó al (a la) / a (los) (las) candidato(a)s a ponerse de pie, para recibir la evaluación final y concluir el acto académico de sustentación procediéndose a registrar las firmas respectivas.

\_\_\_\_\_  
 Presidente/a

[Firma]  
 Secretario/a

\_\_\_\_\_  
 Asesor/a

\_\_\_\_\_  
 Miembro

\_\_\_\_\_  
 Miembro

\_\_\_\_\_  
 Bachiller (a)

\_\_\_\_\_  
 Bachiller (b)

\_\_\_\_\_  
 Bachiller (c)

**Acoplamiento molecular de compuestos de origen natural para inhibir a la proteína quinasa 4 dependiente de ciclina**

**Molecular Docking of Natural Compounds to Inhibit Cyclin-Dependent Protein Kinase 4**

TITULO CORTO: Acoplamiento molecular de inhibidores naturales de CDK4

Daniela C. Romero<sup>a\*</sup> y Jair A. Ramos<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> EAP. Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Peruana Unión

\* Bachiller en Medicina Humana

ORCID de los autores:

Daniela C. Romero 0000-0002-6608-2470

Jair A. Ramos 0000-0001-9716-077X

Contribución de los autores:

Daniela A. Romero realizó la recopilación de los compuestos de origen natural que fueron usados como base de datos para el análisis; además participó en el análisis de acoplamiento molecular. Jair A. Ramos participó en el análisis de acoplamiento y dinámica molecular.

Financiamiento:

La investigación ha sido autofinanciada.

Conflictos de Interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia: Ramos Quiliche Jair André; [jairandreros@gmail.com](mailto:jairandreros@gmail.com)

# Acoplamiento molecular de compuestos de origen natural para inhibir a la proteína quinasa 4 dependiente de ciclina

## Resumen

El cáncer es la enfermedad que más vidas cobra anualmente, aunque las opciones de tratamiento más modernas han logrado aumentar la supervivencia. Aún queda mucho por investigar en esta área. Objetivos: Identificar las posibles interacciones moleculares entre compuestos de origen natural y la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4). Método: se realizó una búsqueda en las bases de datos PubChem y ChEMBL de compuestos naturales y se modeló la proteína CDK4 mediante el programa template 2W96. Posteriormente se realizó un screening virtual mediante AutoDock Vina y se comparó la afinidad de las distintas interacciones. Resultados: Se recopiló 60 compuestos naturales, de los cuales 1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium, alcaloide de la maca, y el dímero 3 de la curcumina mostraron mayor afinidad a CDK4 que el Adenosín trifosfato, ligando natural de esta. Conclusiones: estos ligandos podrían ser usados en posteriores investigaciones *in vitro* e *in vivo* relacionadas a la inhibición del ciclo celular.

**Palabras clave:** Maca; *Lepidium mayenii*; *Curcuma longa*; CDK4; reguladores del ciclo celular; acoplamiento molecular.

## Abstract

Cancer is the disease that claims the most lives annually, although the most modern treatment options have managed to increase survival. Much remains to be investigated in this area. Objectives: Identify possible molecular interactions between natural compounds and cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) for future consideration in the investigation of drugs related to multiple cancers that share this mechanism of cell cycle dysregulation. Methods: natural compounds were collected from various public access databases; CDK4 was modeled using template 2W96; Subsequently, a virtual screening was carried out using AutoDock Vina and the efficiency of the different interactions was compared. Results: it was found that the maca alkaloid 1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium and curcumin dimer 3 had a more optimal binding profile to CDK4 than Adenosine triphosphate, its natural ligand. Conclusions: these molecules could be considered to future investigations *in vitro* and *in vivo* related to inhibition of cell cycle.

**Keywords:** Maca; *Lepidium mayenii*; *Curcuma longa*; CDK4; molecular docking; cell cycle regulators.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial y la segunda en nuestro país siendo superadas sólo por las enfermedades infecciosas y parasitarias (1,2). El melanoma familiar, liposarcoma, glioblastoma, cáncer bucal, retinoblastoma, cáncer de pulmón y el cáncer de mama son algunas de las neoplasias malignas que tienen, como parte de su mecanismo fisiopatológico, alteraciones en la regulación del ciclo celular a nivel de CDK4 (3–7). Además, neoplasias con alteraciones a nivel de la ciclina D1, podrían responder favorablemente a la inhibición de CDK4 (8).

La identificación y desarrollo de inhibidores de CDK4 ha sido un área de investigación muy activa durante los últimos treinta años (9,10). El flavopiridol, un compuesto que se encontró en la planta india *rohitukina*, fue el primer inhibidor de las CDK en humanos, bloqueando la progresión del

ciclo celular en G1/S (11). En la actualidad están aprobados por la FDA tres inhibidores sintéticos de tercera generación, palbociclib, ribociclib y abemaciclib (12–15). Además, trilaciclib se encuentra en ensayos clínicos de fase II en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas y con cáncer de mama negativo para receptores hormonales, y en ensayos clínicos de fase III en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (16–19).

En la naturaleza, tenemos una gran cantidad de compuestos naturales por analizar, dado las ventajas que estos suelen tener como agentes terapéuticos (20), y determinar si tienen actividad inhibitoria frente a las proteínas del ciclo celular, en especial frente a CDK4, por ser hasta ahora, la quinasa del ciclo celular más estudiada y más relevante en las células cancerígenas (21). En el Perú, dado la gran variedad de flora que contiene, encontramos múltiples compuestos disponibles. Los más prometedores para estos fines debido a sus propiedades encontradas en la literatura son los alcaloides de *Lepidium meyenii*, derivados terpénicos de *Schinus molle*, derivados fenólicos y alcaloides de *Uncaria tomentosa*, derivados fenólicos; además debido a la fuerte evidencia que la respalda, *Cúrcuma longa L* es otra buena candidata (a pesar de no ser oriunda de Perú) (22–24).

Las técnicas computacionales de acoplamiento molecular mediante programas como AutoDock Vina, nos permiten analizar las relaciones ligando-proteína de manera bastante más económica y, en un tiempo relativamente corto. Para hacer un barrido de muchas moléculas, el tipo de acoplamiento molecular indicado es el rígido, debido a su muy bajo costo computacional y notable velocidad, aunque sacrifica precisión (una vez seleccionados los mejores prospectos, se suele proceder con análisis de acoplamiento molecular tan precisos como computacionalmente costosos como el acoplamiento dinámico, que tiene en cuenta la flexibilidad de las moléculas y no descuida los efectos de solvatación y entrópicos) (25).

El presente trabajo tiene como objetivo determinar que compuestos naturales de las plantas mencionadas tienen mejores perfiles de interacción (constantes de disociación, tipos de enlace, aminoácidos que interactúan) con CDK4.

## EL ESTUDIO

### Preparación de la proteína y de los ligandos naturales

Se usó el template 2W96 del repositorio “Protein Data Bank” en formato .pdb, para modelar la CDK4. Para reparar el sistema se utilizó un remodelado por homología de la proteína en el servidor online SWISS-MODEL.

Para los ligandos, se realizó una búsqueda de alcaloides de *Lepidium meyenii*, derivados terpénicos de *Schinus molle*, derivados fenólicos y alcaloides de *Uncaria tomentosa*, derivados fenólicos y terpénicos de *Cúrcuma longa L* en PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) y ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>). Se extrajo la información química de los compuestos en formato de SMILES canónicos, para luego ser convertidos a un formato Mol 3D a través de un script de Python en OpenBabel. También se extrajo la información química del adenosin trifosfato (ATP), que sirvió de control, ya que es el ligando original del sitio activo de CDK4.

### Barrido virtual de las moléculas

Se realizó un barrido virtual de los compuestos naturales mediante el programa AutoDock vina. El algoritmo genético generado por AutoDock permite determinar la energía de unión de los diferentes compuestos naturales. Con respecto a los parámetros del acoplamiento molecular, se adicionó cargas de Gasteiger e hidrógenos a la estructura proteica, luego se generó un GridBox de 22 ángstroms para los ejes X, Y y Z. El acoplamiento, que por el algoritmo genético genera 10 repeticiones y presenta las mejores energías de unión, se generó en el sitio activo donde se

une el ATP (ligando natural del CDK4) de esta proteína, conformado por los residuos Ile12, Val20, Ala33, Val77, Phe93, Glu94, His95, Val96, Gln98, Asp99, Thr102, Glu144, Leu147, Ala157, Asp158. Los resultados obtenidos en el acoplamiento molecular se ingresaron al programa Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) para obtener una más detallada información de las interacciones que pueden contribuir a una mejor interacción farmacológica (aminoácidos que interactúan, distancia de interacción y tipos de enlaces).

## **Análisis de datos**

La información obtenida de los diferentes análisis se ordenó en Microsoft Excel. La energía de unión ( $\Delta$  de Gibbs) fue convertida a constante de disociación (Kd), luego se comparó las mejores Kd de los compuestos analizados, tomando como punto de corte la unión del ATP que obtuvo -8 de energía. Posteriormente analizamos los tipos de enlaces formados y los residuos de aminoácidos involucrados en la interacción con CDK4 (incluyendo aquellos que son comunes a los inhibidores sintéticos de tercera generación).

## **HALLAZGOS**

Los diferentes tipos de cáncer afectan a todo el mundo y la terapia disponible es relativamente poco efectiva. Es por ello que muchos grupos de investigación han volcado su interés a la investigación de nuevos tratamientos. Aquí identificamos 60 compuestos biológicos naturales para posteriormente, mediante acoplamiento molecular, evaluar su interacción con la proteína del ciclo celular CDK4 (Figura 1), y así hallar los compuestos con mejores perfiles de unión a esta proteína. Esto se logró con éxito, y los resultados se muestran a continuación.

### **Búsqueda de compuestos y selección en función de su energía de unión libre**

De la búsqueda en las bases de datos PubChem y ChEMBL resultaron 60 compuestos de origen natural y se realizó el acoplamiento molecular. Las interacciones entre los compuestos y CDK4 se clasificaron en función de su energía de unión libre,  $\Delta G$ , obteniendo a 1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium y a Curcumin Dimer 3 como el primer y segundo ligando con mayor afinidad por el sitio de unión de CDK4 (Tabla 1).

### **Aminoácidos involucrados, distancia de interacción y tipos de enlaces**

Para determinar el reconocimiento molecular y evidenciar que estos interactúan con residuos clave, el análisis se realizó con el software PLIP, donde se observó que los ligandos interactuaron formando enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. En el sitio de unión, una interacción observada en el derivado de la cúrcuma, fue la de los enlaces de hidrógeno, con los residuos Glu94, His95 y Val96, que son importantes dado que forman parte del sitio activo de CDK4. Así mismo, Curcumin Dimer 3 presentó la energía de interacción más favorable ( $\Delta G = -10.3$  kcal/mol,  $k_d = 2.6 \times 10^{-8}$  nM) en el sitio de unión de la proteína CDK4. Por otro lado, 1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium, no mostró interacciones tipo enlaces de hidrógeno (Tabla 2). En la figura 2 se muestran ambos compuestos en el sitio activo de CDK4.

## **DISCUSIÓN**

En términos generales, el cáncer representa uno de los mayores desafíos por su difícil tratamiento, no solo por su baja efectividad en estadios avanzados, sino también por su alta tasa de efectos adversos (26). Es un campo muy activo de investigación, y los enfoques computacionales permiten avanzar a pasos gigantes en la exploración de nuevos compuestos

naturales anticancerígenos. Es por todo esto que esta investigación se centró en la búsqueda de los mejores prospectos, entre un pool de compuestos naturales, como inhibidores de la proteína reguladora del ciclo celular CDK4, la misma que se ha visto envuelta en los mecanismos etiopatogénicos de múltiples tipos de cáncer (27,28).

Los resultados del acoplamiento molecular nos permitieron identificar los 2 mejores inhibidores potenciales: 1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium y curcumin dimer 3. Nuestros análisis demuestran que estos dos compuestos logran interactuar mediante enlaces hidrofóbicos, mientras que solo el segundo de estos lo hace, además, mediante enlaces de hidrógeno. Esto es importante dado que los enlaces de hidrógeno entre ligando y receptor, aumentan la afinidad, y brindan mayor estabilidad a la interacción (29,30). La energía de unión de curcumin dimer 3 es mejor que la encontrada por Sante et al. para el derivado de curcumina Kurkumod 21 (23). Lamentablemente, hay muy pocos estudios en los que se evalúe la interacción entre compuestos naturales peruanos y CDK4. Por otro lado, encontramos similitudes entre los aminoácidos del sitio de acción con los que estos compuestos naturales y los inhibidores sintéticos de CDK4 de segunda generación interactúan, como Val96, His65 (31); esto nos permite considerar a los compuestos naturales aquí analizados, como inhibidores (32).

Para tener un acercamiento más detallado del potencial de estos compuestos haría falta varios otros estudios, como analizar sus perfiles de farmacocinética ya que, por ejemplo, los derivados de la cúrcuma suelen tener perfiles farmacocinéticos complicados (lenta absorción en el tracto gastrointestinal, procesos de eliminación muy rápida) lo que dificultaría mantener niveles de concentración adecuados en seres humanos (33). Por otro lado, debido a los recursos computacionales limitados, no se pudo hacer un screening más amplio de compuestos naturales. Además, es posible que existan diferentes formas de ensamble del receptor, lo cual podría limitar el acoplamiento de ciertos ligandos. No poder analizar estas distintas formas de ensamble es una de las varias limitaciones del acoplamiento molecular rígido (34).

En conclusión, documentamos los datos del análisis de acoplamiento molecular de derivados de la cúrcuma y de la maca con la proteína del ciclo celular CDK4. En el futuro se espera la síntesis de los compuestos con mejores perfiles de unión, y posteriormente el análisis de correlación in vitro e in vivo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

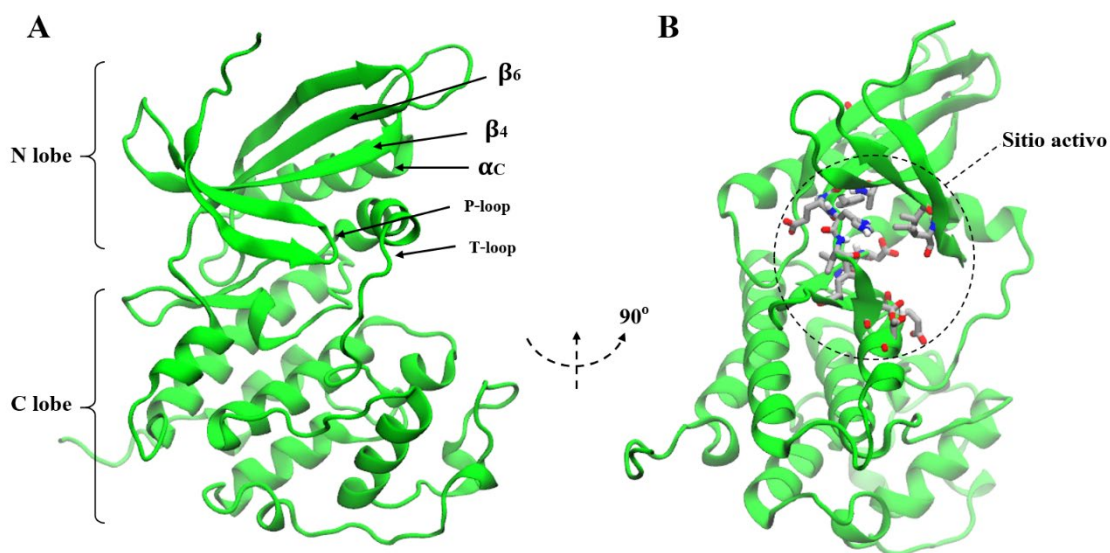
1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2020; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. MINSA. Registro de Hechos vitales: Defunciones 2006 - 2016. 2016;
3. Yu Q, Sicinska E, Geng Y, Ahnström M, Zagozdzon A, Kong Y, et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell*. 2006;9(1):23–32.
4. Landis MW, Pawlyk BS, Li T, Sicinski P, Hinds PW. Cyclin D1-dependent kinase activity in murine development and mammary tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2006;9(1):13–22.
5. Qin A, Reddy HG, Weinberg FD, Kalemkerian GP. Cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2020;21(8):941–52. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1738385>
6. Cassier P, Trédan O, Seigne C, Lavergne E, Fayette J, Desseigne F, et al. Identifying actionable targets in advanced cancer patients: Preliminary results from the Profiler program. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 May 20;32(15\_suppl):2621. Available from: [https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.2621](https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2621)
7. Molenaar JJ, Ebus ME, Koster J, Van Sluis P, Van Noesel CJM, Versteeg R, et al. Cyclin D1 and CDK4 activity contribute to the undifferentiated phenotype in



- neuroblastoma. *Cancer Res.* 2008;68(8):2599–609.
8. Gong X, Litchfield LM, Webster Y, Chio LC, Wong SS, Stewart TR, et al. Genomic Aberrations that Activate D-type Cyclins Are Associated with Enhanced Sensitivity to the CDK4 and CDK6 Inhibitor Abemaciclib. *Cancer Cell.* 2017;32(6):761-776.e6.
  9. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs* [Internet]. 2021;81(3):317–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01461-2>
  10. Nagla dr madhu, Melissa A. Furlong, PhDa, Dana Boyd Barr, PhDb, Mary S. Wolff, PhDc, and Stephanie M. Engel P, Cross, Sarah J. Linker, Kay E. Leslie FM. TARGETING CDK4 AND CDK6: FROM DISCOVERY TO THERAPY. *Physiol Behav.* 2016;176(1):100–106.
  11. Senderowicz AM. Flavopiridol: The first cyclin-dependent kinase inhibitor in human clinical trials. *Invest New Drugs.* 1999;17(3):313–20.
  12. Syed YY. Ribociclib: First Global Approval. *Drugs.* 2017;77(7):799–807.
  13. Poratti M, Marzaro G. Third-generation CDK inhibitors: A review on the synthesis and binding modes of Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2019;172:143–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.064>
  14. Beaver JA, Amiri-Kordestani L, Charlab R, Chen W, Palmby T, Tilley A, et al. FDA approval: Palbociclib for the treatment of postmenopausal patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(21):4760–6.
  15. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, et al. Efficacy and safety of Abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non–small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov.* 2016;6(7):740–53.
  16. Hart LL, Ferrarotto R, Andric ZG, Beck JT, Subramanian J, Radosavljevic DZ, et al. Myelopreservation with Trilaciclib in Patients Receiving Topotecan for Small Cell Lung Cancer: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Adv Ther* [Internet]. 2021;38(1):350–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01538-0>
  17. Tan AR, Wright GS, Thummala AR, Danso MA, Popovic L, Pluard TJ, et al. Trilaciclib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(11):1587–601. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30616-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30616-3)
  18. Bisi JE, Sorrentino JA, Roberts PJ, Tavares FX, Strum JC. Preclinical characterization of G1T28: A novel CDK4/6 inhibitor for reduction of chemotherapy-induced myelosuppression. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(5):783–93.
  19. Lakhani CM, Tierney BT, Jian AK, Pate M, J YPMV and C. Transient CDK4/6 inhibition protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced exhaustion. *Physiol Behav.* 2019;176(3):139–48.
  20. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Orhan IE, Banach M, Rollinger JM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):200–16.

21. Goel, S., Bergholz, J.S. & Zhao JJ. Targeting CDK4 and CDK6 in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022;
22. Gonzales GF, Valerio LG. Medicinal Plants from Peru: A Review of Plants as Potential Agents Against Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2008;6(5):429–44.
23. Sumirtanuridin R, Sungkar S, Hisprastin Y, Sidharta KD, Nurhikmah DD. Molecular docking simulation studies of curcumin and its derivatives as cyclin-dependent kinase 2 inhibitors. *Turkish J Pharm Sci*. 2020;17(4):417–23.
24. Yu X, Zhong J, Yan L, Li J, Wang H, Wen Y, et al. Curcumin exerts antitumor effects in retinoblastoma cells by regulating the JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med*. 2016;38(3):861–8.
25. Gioia D, Bertazzo M, Recanatini M, Masetti M, Cavalli A. Dynamic docking: A paradigm shift in computational drug discovery. *Molecules*. 2017;22(11):1–21.
26. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. Current Challenges in Cancer Treatment. *Clin Ther [Internet]*. 2016;38(7):1551–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.026>
27. García-Reyes B, Kretz AL, Ruff JP, Karstedt S von, Hillenbrand A, Knippschild U, et al. The emerging role of cyclin-dependent kinases (CDKs) in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):9–11.
28. Canavese M, Santo L, Raje N. Cyclin dependent kinases in cancer: Potential for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(7):451–7.
29. Girirajan S, Campbell C, Eichler E. Localized Thermodynamic Coupling between Hydrogen Bonding and Microenvironment Polarity Substantially Stabilizes Proteins Jianmin. *Physiol Behav*. 2011;176(5):139–48.
30. Morris et al. 2012. Entropy-enthalpy compensation: Role and ramifications in biomolecular ligand recognition and design. *Gerontology*. 2015;61(6):515–25.
31. Rondla R, PadmaRao LS, Ramatenki V, Haredi-Abdel-Monsef A, Potlapally SR, Vuruputuri U. Selective ATP competitive leads of CDK4: Discovery by 3D-QSAR pharmacophore mapping and molecular docking approach. *Comput Biol Chem [Internet]*. 2017;71:224–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2017.11.005>
32. Di Sante G, Pagé J, Jiao X, Nawab O, Cristofanilli M, Skordalakes E, et al. Recent advances with cyclin-dependent kinase inhibitors: therapeutic agents for breast cancer and their role in immuno-oncology. *Expert Rev Anticancer Ther [Internet]*. 2019;19(7):569–87. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1615889>
33. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Mol Pharm*. 2007;4(6):807–18.
34. Alogheli H, Olanders G, Schaal W, Brandt P, Karlén A. Docking of Macrocycles: Comparing Rigid and Flexible Docking in Glide. *J Chem Inf Model*. 2017;57(2):190–202.

## FIGURAS Y TABLAS



**Figura 1. Estructura cristalina de la proteína CDK4.** A) Arquitectura de CDK4 dispuesta en dos lóbulos en el cual las hojas  $\beta_6$ ,  $\beta_4$  plegadas, cadena  $\alpha_C$  (lóbulo N), el loop y T (lóbulo C) son importantes para la actividad biológica; B) Sitio activo de CDK4, el cual se conforma de los residuos Ile12, Val20, Ala33, Val77, Phe93, Glu94, His95, Val96, Gln98, Asp99, Thr102, Glu144, Leu147, Ala157, Asp158.

**Tabla 1. Características de los metabolitos naturales en su energía de unión con CDK4**

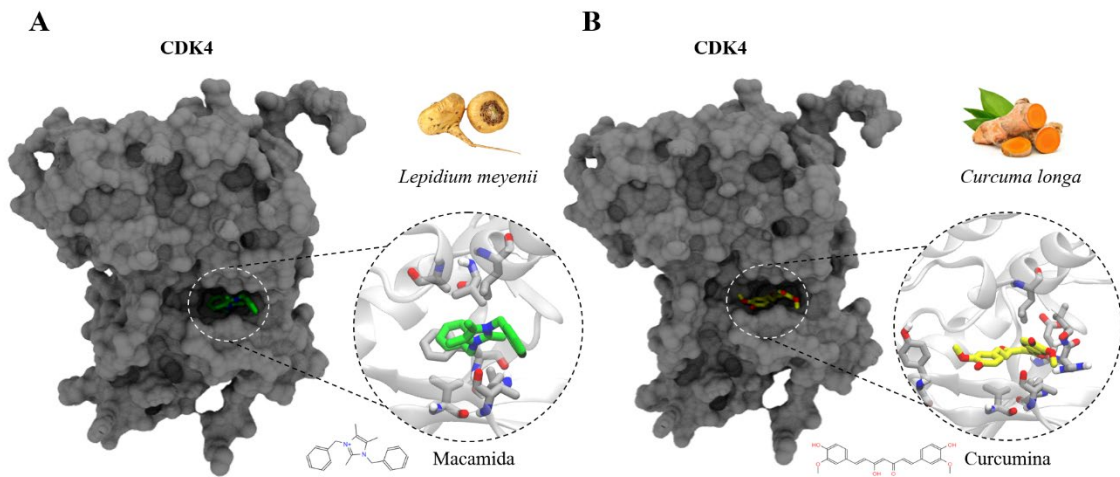
Unidad de análisis	Metabolito/molécula	Familia química	$\Delta$ Gibbs (Kcal/mol)	Kd (Molar)
Control	Adenosín trifosfato	-	-8.0	$1.3 \times 10^{-6}$
Maca – <i>Lepidium mayenii</i>	1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium	Alcaloide	-8.4	$6.4 \times 10^{-7}$
Turmeric - <i>Curcuma longa</i>	Curcumin Dimer 3	Derivado fenólico	-10.3	$2.6 \times 10^{-8}$

$\Delta$ Gibbs, Energía libre de Gibbs; Kd, Constante de disociación.

**Tabla 2. Características de los tipos de enlace de los metabolitos en su interacción con CDK4**

Metabolito natural	Interacción hidrofóbica (Å)	Puente de hidrogeno (Å)
1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium	Ile12* (3.84), Val20 *(2.98), Ala33* (3.4), Val72 (3.53), Phe93* (3.59), Leu147* (3.36), Ala157* (3.62)	-
Curcumin Dimer 3	Ile12* (3.21), Tyr17 (3.8), Val20* (3.68), Ala33* (3.71), Leu147* (3.83)	Glu94* (3.13), His95* (2.32), Val96* (2.02)

Å, Distancia en Angstroms del meta, \*Residuos que coinciden con la interacción de ATP en el sitio activo



**Figura 2. Representación gráfica, modelada mediante el programa VMD, de la proteína CDK4 y la interacción con metabolitos naturales. A) Interacción de 1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium en el sitio activo de CDK4; B) Interacción de Curcumin dimer 3 en el sitio activo de CDK4.**



Inicio > Usuario/a > Autor/a > Envíos activos

## Envíos activos

ACTIVO/A ARCHIVAR

ID	MM-DD ENVIAR	SECC	AUTORES/AS	TÍTULO	ESTADO
11315	05-17	AO	Romero Valverde, Ramos Quiliche	<a href="#">ACOPAMIENTO MOLECULAR DE COMPUESTOS DE ORIGEN NATURAL...</a>	Asignación en espera

Elementos 1 - 1 de 1

## Empezar un nuevo envío

[HAGA CLIC AQUÍ](#) para ir al primer paso del proceso de envío en cinco pasos.

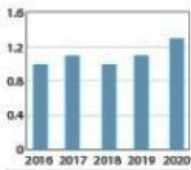
## Enlaces reback

TODOS NUEVO PUBLICADO OMITIDOS

FECHA DE CREACIÓN	VISITAS	URL	ARTÍCULO	TÍTULO	ESTADO	ACCIÓN
No hay ningún enlace reback.						

[Publicar](#) [Omitir](#) [Eliminar](#) [Seleccionar todo](#)

2020 Cite Score 1.3



### USUARIO/A

Ha iniciado sesión como... danicaro07

- [Mi perfil](#)
- [Cerrar sesión](#)

### IDIOMA

Escoge idioma

Español (España) ▼

Entregar





Una Institución Adventista

“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”

RESOLUCIÓN N° 2644-2021/UPEU-FCS-CF

Lima, Ñaña, 09 de noviembre de 2021

VISTO:

El expediente de **DANIELA ROMERO VALVERDE**, identificada con código universitario N° **201520280**, de la Escuela Profesional de Medicina, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión;

CONSIDERANDO:

Que la Universidad Peruana Unión tiene autonomía académica, administrativa y normativa, dentro del ámbito establecido por la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto de la Universidad;

Que la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión, mediante sus reglamentos académicos y administrativos, ha establecido las formas y procedimientos para la aprobación e inscripción del perfil de proyecto de tesis en formato artículo y la designación o nombramiento del asesor para la obtención del título profesional;

Que **DANIELA ROMERO VALVERDE**, ha solicitado: la inscripción del perfil de proyecto de tesis titulado *Acoplamiento molecular de compuestos de origen natural para inhibir a la proteína quinasa 4 dependiente de ciclina*; y la designación del Asesor, encargado de orientar y asesorar la ejecución del perfil de proyecto de tesis en formato artículo;

Estando a lo acordado en la sesión del Consejo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión, celebrada el 09 de noviembre de 2021, y en aplicación del Estatuto y el Reglamento General de Investigación de la Universidad;

SE RESUELVE:

Aprobar el perfil de proyecto de tesis en formato artículo titulado *Acoplamiento molecular de compuestos de origen natural para inhibir a la proteína quinasa 4 dependiente de ciclina*; y disponer su inscripción en el registro correspondiente, designar al **Dr. SALOMÓN HUANCAHUIRE VEGA**, para que oriente y asesore la ejecución del perfil de proyecto de tesis en formato artículo el cual fue dictaminado por la *Mg. Edda Evnet Newball Noriega* y el *Blog. Marco Antonio Galarza Pérez*, otorgándoles un plazo máximo de doce (12) meses para la ejecución.

Regístrese, comuníquese y archívese.



**Dr. Roger Albornoz Esteban**  
DECANO



**M.Sc. Mary Luz Solorzano Aparicio**  
SECRETARIA ACADÉMICA

CC:

- Interesado
- Asesor
- Archivo



Una Institución Adventista

“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”

**RESOLUCIÓN N° 2645-2021/UPEU-FCS-CF**

Lima, Ñaña, 09 de noviembre de 2021

**VISTO:**

El expediente de **JAIR RAMOS QUILICHE**, identificado con código universitario N° 201420252, de la Escuela Profesional de Medicina, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión;

**CONSIDERANDO:**

Que la Universidad Peruana Unión tiene autonomía académica, administrativa y normativa, dentro del ámbito establecido por la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto de la Universidad;

Que la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión, mediante sus reglamentos académicos y administrativos, ha establecido las formas y procedimientos para la aprobación e inscripción del perfil de proyecto de tesis en formato artículo y la designación o nombramiento del asesor para la obtención del título profesional;

Que **JAIR RAMOS QUILICHE**, ha solicitado: la inscripción del perfil de proyecto de tesis titulado *Acoplamiento molecular de compuestos de origen natural para inhibir a la proteína quinasa 4 dependiente de ciclina*; y la designación del Asesor, encargado de orientar y asesorar la ejecución del perfil de proyecto de tesis en formato artículo;

Estando a lo acordado en la sesión del Consejo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión, celebrada el 09 de noviembre de 2021, y en aplicación del Estatuto y el Reglamento General de Investigación de la Universidad;

**SE RESUELVE:**

Aprobar el perfil de proyecto de tesis en formato artículo titulado *Acoplamiento molecular de compuestos de origen natural para inhibir a la proteína quinasa 4 dependiente de ciclina*; y disponer su inscripción en el registro correspondiente, designar al **Dr. SALOMÓN HUANCAHUIRE VEGA**, para que oriente y asesore la ejecución del perfil de proyecto de tesis en formato artículo el cual fue dictaminado por la *Mg. Edda Evnet Newball Noriega* y el *Blog. Marco Antonio Galarza Pérez*, otorgándoles un plazo máximo de doce (12) meses para la ejecución.

Regístrese, comuníquese y archívese.



**Dr. Roger Albornoz Esteban**  
DECANO



**MSc. Mary Luz Solorzano Aparicio**  
SECRETARIA ACADÉMICA

**CC:**

- Interesado
- Asesor
- Archivo



*Una Institución Adventista*

Lima, Ñaña, 04 de setiembre de 2021

**EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CONSTA**

Que el proyecto de investigación de **Jair André Ramos Quiliche**, identificado con DNI No. **72653508**, y **Daniela Carolina Romero Valverde**, identificada con DNI No. **01263654**, su asesor el **Dr. Salomón Huancahuire Vega**, identificado con DNI No. **41407030**, con el título: **“Acoplamiento molecular de compuestos de origen natural para inhibir a la proteína quinasa 4 dependiente de ciclina”**, fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Peruana Unión, considerando su calidad científica, consideración del bienestar de sus participantes, y conformidad con los estándares de la ética establecidas en el Código de ética para la Investigación de la Universidad Peruana Unión.

Para mantener la aprobación del Comité de Ética, se tiene que cumplir con los siguientes requisitos:

- 1) Cada participante debe dar consentimiento informado. En el caso de menores de edad, por lo menos uno de sus padres o guardianes debe registrar su consentimiento informado y el menor de edad debe registrar su asentimiento informado, en caso de trabajos prospectivos. En caso de trabajos retrospectivos contar con la carta de autorización de la institución.

Los resultados de este proyecto puedan ser publicados con referencia a aprobación Número 2021-CE-FCS - UPeU-00313.



**Mg. María Magdalena Díaz Orihuel**  
Presidenta  
Comité de Ética de Investigación



**Psic. Josías Trinidad Ticse**  
Secretario  
Comité de Ética de Investigación