

UNIVERSIDAD PERUANA UNIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Profesional de Medicina Humana



**Análisis virtual de compuestos naturales peruanos como
inhibidores de glutatión transferasas bacterianas frente a la
resistencia a antibióticos**

Tesis para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano

Autor:

Mely Alexandra Olarte Durand

Asesor:

Mg. Ricardo Rojas Humpire

Lima, 28 de enero 2025

DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Yo Ricardo Joshua Rojas Humpire, docente de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana, de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

Que la presente investigación titulada: **“ANÁLISIS VIRTUAL DE COMPUESTOS NATURALES PERUANOS CÓMO INHIBIDORES DE GLUTATIÓN TRANSFERASAS BACTERIANAS FRENTE A LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS”** de la autora Mely Alexandra Olarte Durand tiene un índice de similitud de 13 % verificable en el informe del programa Turnitin, y fue realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

En tal sentido asumo la responsabilidad que corresponde ante cualquier falsedad u omisión de los documentos como de la información aportada, firmo la presente declaración en la ciudad de Lima, a los 27 días del mes de enero del año 2025



Ricardo Joshua Rojas Humpire



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Lima, Naña, Villa Unión, a 23 día(s) del mes de enero del año 2025, siendo las 21:00 horas, se reunieron los miembros del jurado en la Universidad Peruana Unión Campus Lima, bajo la dirección del (de la) presidente(a):

Mc. Jorge Luis Peña Carmelo, el (la) secretario(a): Mc. Ruben Marcelo Jaime Serrano y los demás miembros: Dr. Calla Mercado Rafael y el (la) asesor(a) Mg. Ricardo José Rojas Humpire

con el propósito de administrar el acto académico de sustentación de la tesis titulado: Análisis virtual de compuestos naturales peruanos como inhibidores de glutatión transperasas bacteriana frente a la resistencia a antibióticos. de los (las) bachilleres:

- a) Mely Alexandra Clarte Durand
b)
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): Mely Alexandra Clarte Durand

Table with columns: CALIFICACIÓN, ESCALAS (Vigesimal, Literal, Cualitativa), Mérito. Row 1: Aprobado, 18, A-, Muy Bueno, Sobresaliente

Bachiller (b):

Table with columns: CALIFICACIÓN, ESCALAS (Vigesimal, Literal, Cualitativa), Mérito. Row 1: Empty

Bachiller (c):

Table with columns: CALIFICACIÓN, ESCALAS (Vigesimal, Literal, Cualitativa), Mérito. Row 1: Empty

(*) Ver parte posterior 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.

Handwritten signatures for Presidente/a, Secretario/a, Asesor/a, Miembro, Bachiller (a), Bachiller (b), and Bachiller (c).

Dedicatoria

A Dios,

Por ser mi guía y mi fortaleza en cada paso de este camino. Gracias por las bendiciones, la sabiduría y la perseverancia que me han permitido alcanzar este sueño.

A mis padres,

Ustedes son mi inspiración y mi mayor motivación, a mi abuela Melina cuya presencia ha sido un refugio y una fuente de alegría en cada uno de mis pasos.

Al grupo de investigación P53 que me abrieron paso a la investigación,

A mi familia,

Por estar siempre a mi lado, brindándome su apoyo y recordándome la importancia de la unión y el amor. Cada uno de ustedes ha sido una pieza clave en este proceso, y por eso les dedico este esfuerzo con todo mi agradecimiento.

Con todo mi amor,

Mely Alexandra Olarte Durand

Tabla de contenido

Declaración Jurada de Tesis	2
Dedicatoria	4
1. Introducción	8
2. Materiales y métodos.....	9
3. Análisis de datos.....	10
4. Resultados.....	11
5. Discusión	16
6. Referencias bibliográficas	6
7. Anexos.	22

Análisis Virtual de Compuestos naturales peruanos como inhibidores de glutatión transferasas bacterianas frente a la resistencia a antibióticos

Virtual Analysis of Peruvian Natural Compounds as Inhibitors of Bacterial Glutathione Transferases in Antibiotic Resistance

Mely Olarte-Durand¹, <https://orcid.org/0000-0002-4714-2095>

Ricardo Rojas-Humpire¹, <https://orcid.org/0000-0002-0631-0902>

Autor correspondiente:

Mely Olarte-Durand

171322maod@gmail.com

+51 916919604

Resumen:

La presente investigación tiene como objetivo identificar y evaluar compuestos naturales peruanos con capacidad inhibitoria in silico de las glutatión transferasas bacterianas (GST), enzimas clave en la resistencia antimicrobiana. Mediante simulaciones computacionales y cribado virtual, se analizaron 300 compuestos provenientes de especies nativas como *Lepidium meyenii* (maca), *Curcuma longa* (cúrcuma), y *Mauritia flexuosa* (aguaje). Los resultados revelaron que metabolitos como la curcumina y alcaloides derivados de la maca mostraron alta afinidad hacia las GST de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, con valores de energía de unión significativamente negativos. Estos hallazgos subrayan el potencial de los recursos naturales peruanos en el diseño de estrategias innovadoras para combatir la resistencia antimicrobiana. Sin embargo, se destaca la necesidad de validaciones in vitro e in vivo para confirmar la eficacia de estos compuestos como terapias potenciales.

Palabras clave: Glutatión transferasas, resistencia antimicrobiana, compuestos naturales peruanos.

Abstract

The present investigation aims to identify and evaluate Peruvian natural compounds with in silico inhibitory capacity against bacterial glutathione transferases (GST), enzymes pivotal in antimicrobial resistance. Using computational simulations and virtual screening, 300 compounds from native species such as *Lepidium meyenii* (maca), *Curcuma longa* (turmeric), and *Mauritia flexuosa* (aguaje) were analyzed. The results revealed that metabolites like curcumin and alkaloids derived from maca exhibited high affinity towards GST from *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, with significantly negative binding energy values. These findings highlight the potential of Peruvian natural resources in designing innovative strategies to combat antimicrobial resistance. However, further in vitro and in vivo validations are essential to confirm the efficacy of these compounds as potential therapies.

Keywords: Glutathione transferases, antimicrobial resistance, Peruvian natural compounds.

1. Introducción

Las glutatión transferasas bacterianas (GST) son una familia de enzimas ubicuas que desempeñan un papel fundamental en la detoxificación celular. Estas enzimas catalizan la conjugación del glutatión reducido (GSH) con una amplia gama de compuestos electrofílicos(1). Este proceso es esencial para neutralizar xenobióticos, como fármacos, pesticidas y carcinógenos, haciéndolos más hidrosolubles y facilitando su excreción(1,2). En las bacterias las GST se localizan en el citoplasma y cumplen una función fundamental en la resistencia a compuestos tóxicos, incluyendo los antibióticos, lo que constituye un desafío importante en el manejo de infecciones bacterianas resistentes(2–4).

En términos estructurales, las GST han sido analizadas a través de métodos como la criomicroscopía electrónica, mostrando una disposición homodimérica compuesta por dos dominios fundamentales: un dominio N-terminal, que alberga el punto de unión con el glutatión, y un dominio C-terminal, que participa en la unión con sustratos hidrófobos (5,6). Los aminoácidos esenciales en dichas interacciones se encuentran en el dominio N-terminal, y en el dominio C-terminal, donde se encuentran fenilalanina, leucina e isoleucina. Estas características permiten a las GST procesar eficazmente glutatión y una amplia variedad de sustratos para su detoxificación (6–8). Estas propiedades posibilitan que las GST procesen de manera eficiente glutatión y una extensa gama de sustratos para su detoxificación (6–8). Investigaciones actuales han asociado la función de estas enzimas con la resistencia de las bacterias, dado que intervienen en la neutralización de antibióticos como las quinolonas y en la disminución de especies reactivas de oxígeno (ROS), resguardando de esta manera a las bacterias del estrés oxidativo provocado por los tratamientos (2,9,10).

Aunque se han caracterizado las propiedades estructurales y funcionales de las GST, aún no se comprende completamente su especificidad hacia diferentes clases de antibióticos ni los mecanismos detallados por los cuales contribuyen a la resistencia bacteriana(11). Esta laguna en el conocimiento limita el desarrollo de estrategias efectivas para contrarrestar la acción de estas enzimas en infecciones resistentes.

El objetivo principal de nuestro trabajo se basa en identificar y evaluar compuestos naturales peruanos con potencial para inhibir la actividad de las GST bacterianas, utilizando herramientas de cribado virtual para explorar nuevas estrategias terapéuticas contra infecciones resistentes a los antibióticos(12).

El aumento en la incidencia de bacterias resistentes a los antibióticos constituye un peligro mundial para la salud pública, y las GST se han presentado como un objetivo alentador para la creación de terapias novedosas.(10,13). Explorar el potencial de compuestos naturales peruanos como inhibidores de estas enzimas no solo podría mejorar la eficacia de los tratamientos antibióticos existentes, sino también abrir nuevas vías en la lucha contra la resistencia antimicrobiana, destacando el valor de los recursos naturales en la investigación biomédica.

2. Materiales y métodos

Se realizó una simulación computacional en un sistema Linux codificado para la aplicación de técnicas de biología computacional. Cuyo objetivo fue desarrollar modelos biológicos minuciosos que, en un ambiente virtual, representen de forma exacta las condiciones fisicoquímicas de un entorno real (14).

Se llevó a cabo un estudio de compuestos naturales en bases de datos de acceso público, fundamentado en las propiedades químicas de posibles inhibidores de la GST bacteriana sugerido por Ayna Adnan en uno de sus trabajos donde analiza la biología y la estructura molecular de la GST.(15). Así se obtuvo información química de los compuestos en un formato de SMILES canónicos, obteniendo datos estructurales en un formato Mol 3D a través de un script interno de Python utilizando la herramienta OpenBabel. El uso de repositorios como PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) y ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) fue esencial. Se construyó un sistema biológico de la enzima GST (Glutación transferasa) empleando un esquema de código 1GUM del repositorio "Banco de Datos Proteicos" en formato *.pdb (<https://www.rcsb.org/structure/1GUM>). Posteriormente se integró una bicapa lipídica simulada con fosfatidilcolina(POC) y una caja de agua con pH 7.4 y 140mM de NaCl, configurada a través del servidor online CHARMM-GUI. La bicapa lipídica proporcionó un entorno anfipático que

estabiliza la estructura de la enzima, mientras que la caja de agua y el NaCl simulan condiciones fisiológicas necesarias para la interacción molecular.

<https://www.charmm-gui.org/La>.

Los compuestos naturales seleccionados fueron transformados al formato .pdbqt mediante OpenBabel. La enzima GST fue cargada en AutoDock Tools, donde se le añadieron cargas de Gasteiger y se definió un área de interacción ("GridBox") que incluyó residuos clave como Tyr100, Lys107 y Arg 114. Estas posiciones activan subunidades funcionales de GST en el dominio N – terminal, permitiendo la unión del glutatión reducido (GSH) y potenciando la actividad catalítica de la enzima. La energía de unión de los compuestos fue calculada usando el algoritmo genético de AutoDock Vina. Los complejos enzimáticos formados se examinaron con el software PLIP para establecer los tipos de enlaces (hidrofóbicos, puentes de hidrógeno, entre otros), así como la separación entre estos y los residuos de unión(16).

Se evaluaron 300 compuestos naturales provenientes de plantas oriundas del Perú como *Mauritia flexuosa* (aguaje), *Pimpinella anisum* (anís), *Arnica montana* (árnica), *Peumus boldus* (boldo), *Theobroma grandiflorum* (copoazú), *Passiflora ligularis* (granadilla), *Annona muricata* (guanábana), *Piper auritum* (hierba santa), *Citrus aurantiifolia* (lima), *Plantago major* (llanten), *Lepidium meyenii* (maca), *Zea mays L.* (maíz morado), *Piper aduncum* (matico), *Schinus molle* (molle), *Morinda citrifolia* (noni), *Dysphania ambrosioides* (paico), *Capsicum pubescens* (rocoto), *Croton lechleri* (sangre de grado), *Glycine max* (soya), *Passiflora tarminiana* (tumbo), *Uncaria tomentosa* (uña de gato), *Cestrum auriculatum* (hierba santa) y *curcuma longa* (cúrcuma).

3. Análisis de datos

Respecto al procesamiento de los datos, los resultados fueron exportados en formato .txt, organizados en hojas de cálculo y procesados para seleccionar los compuestos con la energía de unión (ΔG) más negativa. Se calcularon constantes de disociación (K_d) para priorizar aquellos compuestos con mayor afinidad por GST.

4. Resultados

Se evaluaron 300 compuestos naturales provenientes de plantas peruanas, de los cuales 5 compuestos de *Mauritia flexuosa* (aguaje), *Curcuma longa* (cúrcuma) y *Lepidium meyenii* (maca) fueron seleccionados por tener la energía de unión más negativa para las isoformas de GST: *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabla 1. Compuestos naturales, energía de unión y afinidad con GTS de *E. coli*

Planta/Control	Metabolito/molécula	Familia química	Δ Gibbs (Kcal/mol)	Kd (M)
Control**	γ -L-glutamyl-L-cysteinyglycine	Tiol	-6,7	1.22×10^{-5}
Maca - <i>Lepidium meyenii</i>	benzyl-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida	-	-7,1	6.24×10^{-6}
Maca - <i>Lepidium meyenii</i>	1-dibenzyl-2-propane-4,5-dimethylimidazilium	Alcaloide	-7,4	3.76×10^{-6}
Maca - <i>Lepidium meyenii</i>	1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazilium	Alcaloide	-7,4	3.76×10^{-6}
Curcuma - <i>Curcuma longa</i>	curcumin	Polifenol	-8,5	5.87×10^{-7}
Maca - <i>Lepidium meyenii</i>	1,7-dihydroxy-2,3,4-trimethoxyxanthone	-	-8,3	8.23×10^{-7}

**Sustrato glutation. Top 5 de moléculas con mayor energía de unión que el control

De los compuestos evaluados el 1,7-dihydroxy-2,3,4-trimethoxyxanthone, derivado de *Lepidium meyenii* (maca), mostró la mejor energía de unión hacia GST de *Escherichia coli*, con un Δ G de -8.3 kcal/mol y un Kd de 8.23×10^{-7} M, destacándose como el compuesto con mayor afinidad. La curcumina de *Curcuma longa* presentó un Δ G de -8.5 kcal/mol, reflejando también una alta capacidad para inhibir la enzima. Otros compuestos como 1-dibenzyl-2-propane-4,5-dimethylimidazilium y 1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazilium, ambos alcaloides de *Lepidium meyenii*, obtuvieron valores de Δ G competitivos de -7.4 kcal/mol, mientras que benzyl-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida obtuvo un Δ G de -7.1 kcal/mol. En

comparación, el control (γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine) tuvo un ΔG de -6.7 kcal/mol, confirmando que los compuestos seleccionados poseen mayor afinidad y podrían actuar como inhibidores más efectivos.

Tabla 2. Aminoácidos de interacción entre las moléculas fitoquímicas, tipos de enlaces y distancia en GTS de E.coli

<i>Metabolito/molécula</i>	<i>Interacción hidrofóbica (Å)</i>	<i>Puente de hidrógeno (Å)</i>	<i>Interacción π-Cación (Å)</i>	<i>Interacciones π-Stacking (Å)</i>
<i>benzyl-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida</i>	<i>Lys49-A (3.93), Tyr100-B (3.31), Lys107-A (3.722), Thr110-B (3.84), Pro111-A (3.61), Pro111-B (3.60), Tyr121-A (3.97)</i>	<i>Gln51-A (2.47), Thr103-B* (3.37), Glu104-B* (3.09), Lys107-A (2.35), Arg114-A (2.29), Lys132-B (2.30)</i>	-	-
<i>1-dibenzyl-2-propane-4,5-dimethylimidazilium</i>	<i>Ala9-B (3.95), Leu32-B (3.85), Leu32-B (3.47), Leu32-B (3.69), Gln51-B (3.72), Phe113-B (3.59), Trp164-B (3.43)</i>	<i>Gln51-B (2.78), Lys107-B (2.45)</i>	-	-
<i>1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazilium</i>	<i>Ala9-B (3.94), Phe113-B (3.46), Arg114-B (3.88), Trp164-B (3.77)</i>	-	<i>Arg114-B (4.42)</i>	<i>Phe113-B (4.33)</i>
<i>curcumin</i>	<i>Thr110-B (3.33), Pro111-B (3.55), Tyr121-B (3.98), Val125-B (3.90), Val125-B (3.78)</i>	<i>Gln51-B (2.40), Arg114-B (3.18), Arg114-B (2.74), Tyr121-A (2.18), Lys132-B (2.14)</i>	<i>Arg114-B (4.28)</i>	-
<i>1,7-dihydroxy-2,3,4-trimethoxyxanthone</i>	<i>Lys107-A (3.48), Pro111-B (3.83)</i>	<i>Tyr121-A (1.87), Tyr121-A (1.87), Gln128-A (2.45), Gln128-B (2.38), Lys132-A (3.18), Lys132-B (2.28)</i>	-	-

*Aminácidos de interacción en sitio activo de GTS

Los compuestos analizados interactuaron con residuos clave de la GST de Escherichia coli, especialmente en el sitio activo. Entre estos, Tyr100, Lys107 y Arg114 fueron los más destacados, ya que facilitaron enlaces hidrofóbicos, puentes de hidrógeno y, en algunos casos, interacciones π -cación. Por ejemplo, el compuesto benzyl-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida mostró interacciones hidrofóbicas con Lys49-A, Tyr100-B y Lys107-A, además de puentes de hidrógeno con Gln51-A y Arg114-A. La curcumina destacó por formar enlaces hidrofóbicos con

Thr110-B y Tyr121-B, y enlaces de hidrógeno con Gln51-B y Lys132-B. Otros compuestos, como 1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazilium, presentaron interacciones π -catión con Arg114-B, lo que resalta la importancia de este residuo en la actividad inhibidora. Estas interacciones clave refuerzan el potencial de estos compuestos como candidatos inhibidores.

Tabla 3. Compuestos naturales, energía de unión y afinidad con GTS de *P.aeruginosa*

Planta/Control	Metabolito/molécula	Familia química	Δ Gibbs (Kcal/mol)	Kd (M)
Control**	γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine	Tiol	-6,1	3.37×10^{-5}
Curcuma - Curcuma longa	curcumin	Polifenol	-8,3	8.23×10^{-7}
Maca - <i>Lepidium meyenii</i>	benzyl-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida	Alcaloide	-7.4	3.76×10^{-6}
Maca - <i>Lepidium meyenii</i>	1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium	Alcaloide	-7.4	3.76×10^{-6}
Maca - <i>Lepidium meyenii</i>	1-dibenzyl-2-propane-4,5-dimethylimidazilium	Alcaloide	-7.2	5.27×10^{-6}

**Sustrato glutation. Top 5 de moléculas con mayor energía de unión que el control

En la GST de *Pseudomonas aeruginosa*, la curcumina de *Curcuma longa* volvió a sobresalir con un Δ G de -8.3 kcal/mol y un Kd de 8.23×10^{-7} M, consolidándose como uno de los compuestos más prometedores. Entre los alcaloides de *Lepidium meyenii*, el benzyl-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida mostró un Δ G de -7.4 kcal/mol, seguido por 1-dibenzyl-2-propane-4,5-dimethylimidazilium y 1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazilium, con valores de Δ G de -7.6 kcal/mol y -7.2 kcal/mol, respectivamente. En comparación, el control (γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine) tuvo un Δ G de -6.1 kcal/mol, lo que posiciona a los compuestos naturales como inhibidores significativamente más efectivos.

Tabla 4. Aminoácidos de interacción entre las moléculas fitoquímicas, tipos de enlaces y distancia en GTS de *P.aeruginosa*

Metabolito/molécula	Interacción hidrofóbica (Å)	Puente de hidrogeno (Å)	Interacción	
			π -Cación (Å)	π -Stacking (Å)
benzyl-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida	Thr9 (3.69), Phe33 (3.65), Phe33 (3.72), Phe33 (3.65), Gln38 (3.92), Ile52 (3.76), Ile52 (3.89), Trp164 (3.70)	Lys14 (2.23), Gln100 (2.27), Gln100 (2.98), Gln110 (2.61)	-	-
1-dibenzyl-2-propano-4,5- dimetilimidazolio	Phe63 (3.73), Ala64 (3.71)	Arg143 (2.98), Glu146 (2.07)	-	-
1,3-dibenzyl-2-fenilo-4,5- dimetilimidazolio	Arg45 (3.74), Pro48 (3.42), Phe63 (3.74), Phe63 (3.63), Ala64 (3.94), Phe66 (3.31), Trp96 (3.92), Arg143 (3.68)	-	-	-
Curcumina	Arg51 (3.96)	Asn11 (2.87), Lys14 (3.18), Ile52 (3.61), Ser68 (1.82), Glu132 (2.63)	Trp164 (5.30)	-
1,3-dibenzyl-2,4,5-trimetilimidazolio	Asn11 (3.94), Arg51 (3.88), Trp164 (3.70)	-	Arg51 (5.94)	-

En el caso de la GST de *Pseudomonas aeruginosa*, los compuestos interactuaron principalmente con residuos como Thr9, Phe33 y Arg51, favoreciendo interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno. Por ejemplo, el benzyl-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida mostró interacciones hidrofóbicas con Phe33 y Trp164, además de enlaces de hidrógeno con Lys14 y Gln100. La curcumina formó interacciones hidrofóbicas con Arg51 e Ile52, y puentes de hidrógeno con Glu132 y Lys14, además de una interacción π -cación significativa con Trp164. Estas interacciones demuestran que los compuestos identificados afectan críticamente las regiones activas de la GST, apoyando su potencial como inhibidores selectivos.

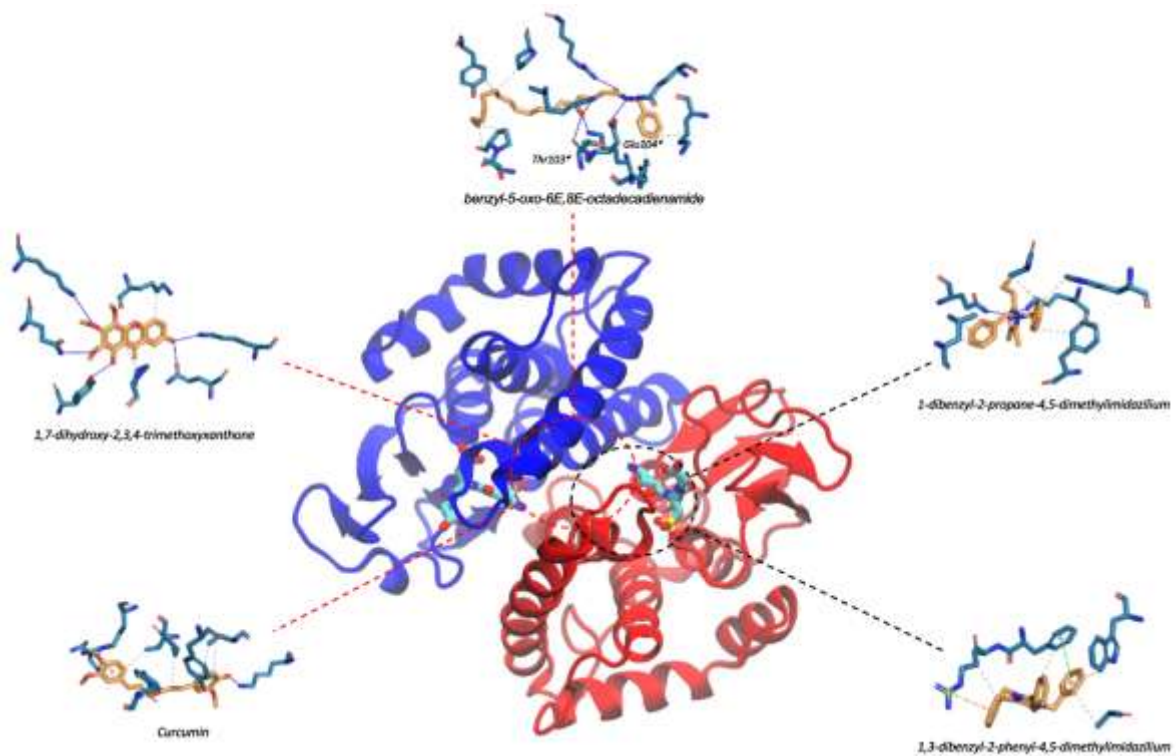


Figura 1. Interacción de los fitoquímicos con la enzima GTS de *E.coli* unida a glutatión en regiones cercanas del sitio activo de la enzima. Top 5 de moléculas con energía de unión mayor a glutatión

La presente imagen representa la interacción de los cinco compuestos con mejor afinidad hacia GST de *Escherichia coli* en las regiones cercanas al sitio activo de la enzima. Destaca cómo 1,7-dihydroxy-2,3,4-trimethoxyxanthone y la curcumina logran posicionarse en las proximidades de residuos críticos como Tyr100, Lys107 y Arg114.

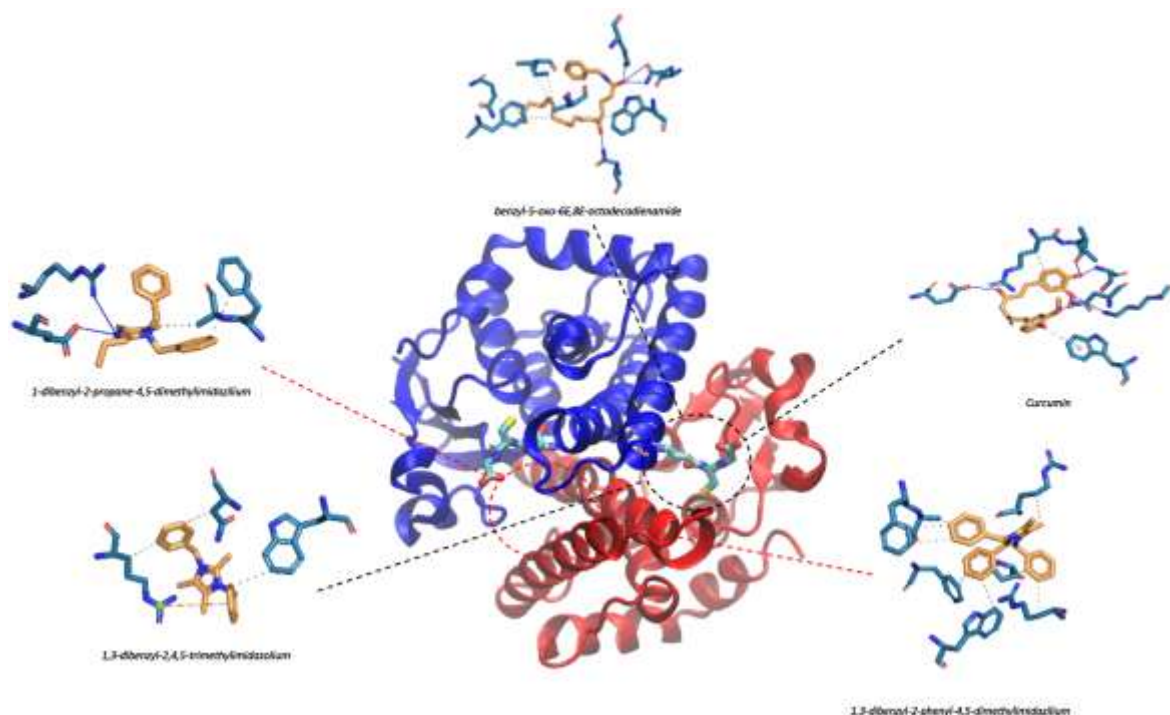


Figura 2. Interacción de los fitoquímicos con la enzima GST de *P.aeruginosa* unida a glutatión en regiones cercanas del sitio activo de la enzima. Top 5 de moléculas con energía de unión mayor a glutatión

La figura 2 muestra las interacciones de los principales fitoquímicos con la enzima GST de *Pseudomonas aeruginosa*. Los seleccionados presentan energía alta afinidad por el sitio activo de las GST. Destaca cómo la curcumina y el benzyl-5-oxo-6E,8E-octadecadienamide logran posicionarse en las proximidades de residuos críticos como Arg51, Trp164 y Phe33. Estas interacciones incluyen enlaces hidrofóbicos, puentes de hidrógenos, además de interacciones π -catión que refuerzan la estabilidad de la unión y el potencial inhibitorio de los compuestos.

5. Discusión

Las glutatión transferasas bacterianas (GST) han emergido como un blanco terapéutico clave en la lucha contra la resistencia antimicrobiana debido a su papel crucial en la detoxificación celular y la neutralización de especies reactivas de oxígeno. Este estudio identificó compuestos naturales peruanos con alto potencial inhibitorio de GST mediante herramientas de cribado virtual, destacando metabolitos como la curcumina y alcaloides derivados de *Lepidium meyenii*. Los resultados de este trabajo no sólo resaltan la importancia de los recursos naturales peruanos en la innovación de tratamientos, sino amplía la perspectiva para combatir la resistencia antimicrobiana.

A partir de un punto de vista terapéutico, el resultado obtenido identifica que la curcumina tiene una afinidad por las GST de *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*. Se identifica a estos compuestos no sólo por su capacidad de inhibición y las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, sino también por que posee un nivel bajo de toxicidad, lo que refuerza a ser un potencial candidato para el desarrollo de fármacos(17). Por otra parte, los alcaloides obtenidos de la maca, como el 1,7-dihidroxi-2,3,4-trimetoxixantona, mostraron energía de unión competitivas, lo que resalta su capacidad para interactuar con residuos clave en las GST(18).

Las interacciones moleculares más sobresalientes, los cuales revelan la relación entre la afinidad y la actividad inhibitoria, se caracterizan por la formación de su estructura de enlaces hidrofóbicos fuertes y puentes de hidrógeno con los residuos de Tyr100, Lys107 y Arg114. Estas interacciones limitan la función de detoxificación de xenobióticos desestabilizando el sitio catalítico de la enzima (19). Lo cual pone en manifiesto la relevancia de las energías de unión negativas como un indicador potencial terapéuticos de los compuestos analizados.

Esta investigación, fundamentada en modelos informáticos, constituye un recurso valioso para valorar la capacidad de *Eucalyptus globulus*, *Cymbopogon citratus* y *Tagetes pusilla* como inhibidores de las glutatión S-transferasas (GST) y su potencial uso como compuestos antimicrobianos. Estudios anteriores han registrado la actividad antimicrobiana de estas plantas in vitro, resaltando los aceites esenciales como eficaces contra varios microorganismos dañinos (20).

Igualmente, en el contexto terapéutico, se utilizan como punto de referencia inhibidores de GST bien conocidos, como la curcumina, el ebselen y el ácido elágico, para valorar la efectividad de compuestos emergentes (21). En el escenario peruano, investigaciones in vitro han evidenciado la acción antimicrobiana de plantas medicinales como el eucalipto y el aguaymanto, destacando la relevancia de pasar los hallazgos virtuales a exámenes experimentales in vitro para confirmar su efectividad y especificidad (22, 23).

Investigaciones previas lograron indagar acerca del potencial antimicrobiano de las especies *Curcuma longa* y *Leppidium meyenii*, poniendo en evidencia su capacidad

para inhibir agentes patógenos (17,21). Estos estudios previos justifican la importancia de validar de forma experimental los resultados obtenidos en la primera base que es la simulación computacional, con el fin de confirmar la efectividad y especificidad de los compuestos estudiados.

Los métodos de cribado usados en este trabajo tienen una sensibilidad cercana del 53%, lo cual implica que alrededor de la mitad de las moléculas obtenidas pueden tener éxito tras una validación de forma experimental (22). Entre los estudios piloto de diseño asistido por computadora es el captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), el cual marcó un hito en la farmacología moderna (23).

Este análisis representa un avance inicial en el proceso de creación de terapias, que habitualmente comprende la detección de moléculas con potencial, seguida de validaciones experimentales tanto *in vitro* como *in vivo*, y finaliza con ensayos clínicos. Pese a que compuestos como la curcumina cuentan con un historial positivo de seguridad y ventajas (17, 24), es crucial tener en cuenta las restricciones del estudio, como la necesidad de simulaciones computacionales. Así pues, se necesitan estudios experimentales para confirmar las proyecciones hechas. Es fundamental realizar ensayos tanto *in vitro* como *in vivo* para verificar tanto la efectividad como la especificidad de los compuestos escogidos (26). Además, la escasa información estructural disponible en las bases de datos podría haber descartado metabolitos con un alto potencial inhibitorio, lo que resalta la relevancia de expandir estas bases con información acerca de compuestos naturales (27).

Para concluir, resaltamos la importancia del uso de estudios computacionales, cuyos resultados son prometedores y evidencian el valor en la investigación biomédica. Este trabajo se basó en el reconocimiento del potencial terapéutico de metabolitos naturales peruanos de curcumina y los alcaloides de *Lepidium meyenii* como inhibidores *in silico* de las GST lo que nos abre a nuevas vías de manejo terapéutico y la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Sin embargo, es crucial hacer estudios póstumos para la validación experimental con ensayos *in vitro* e *in vivo* y con ello garantizar eficacia y seguridad. Este estudio establece los cimientos para futuros estudios orientados a crear tratamientos novedosos y eficaces contra infecciones bacterianas resistentes (28).

6. Referencias bibliográficas

1. A O, A O. Glutathione transferases: a structural perspective. *Drug Metab Rev* [Internet]. 2011 May [cited 2024 Oct 11];43(2):138–51. Available from: <https://ro.uow.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=8609&context=scipapers>
2. Mazari AMA, Zhang L, Ye ZW, Zhang J, Tew KD, Townsend DM. The Multifaceted Role of Glutathione S-Transferases in Health and Disease. *Biomolecules* 2023, Vol 13, Page 688 [Internet]. 2023 Apr 18 [cited 2024 Dec 1];13(4):688. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/4/688/htm>
3. H R, H R. Dual localization of glutathione 'S'-transferase in the cytosol and mitochondria: implications in oxidative stress, toxicity and disease. *FEBS J.* 2011 Nov;278(22):4243–51.
4. Javier Álvarez-Martínez F, Barraji3n-Catal3n E, Micol V. biomedicines Tackling Antibiotic Resistance with Compounds of Natural Origin: A Comprehensive Review. [cited 2024 Oct 11]; Available from: www.mdpi.com/journal/biomedicines
5. Josephy PD. Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology. *Human Genomics and Proteomics* [Internet]. 2010 [cited 2024 Oct 10];2010:876940. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958679#id-name=PMC>
6. Liu S, Liu F, Jia H, Yan Y, Wang H, Guo X, et al. A glutathione S-transferase gene associated with antioxidant properties isolated from *Apis cerana cerana*. *Science of Nature* [Internet]. 2016 Apr 28 [cited 2024 Oct 11];103(5):1–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00114-016-1362-3>
7. Park AK, Moon JH, Jang EH, Park H, Ahn IY, Lee KS, et al. The structure of a shellfish specific GST class glutathione S-transferase from antarctic bivalve *Laternula elliptica* reveals novel active site architecture. *Proteins* [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Oct 10];81(3):531–7. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:45431154#id-name=S2CID>
8. Rosalia Rani, Simarani K, Alias Z. Functional Role of Beta Class Glutathione Transferases and Its Biotechnological Potential (Review). *Biology Bulletin* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];49(2):S20–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1134/S106235902214014X>
9. Mannervik B. Versatility of Glutathione Transferase Proteins. *Biomolecules* 2023, Vol 13, Page 1749 [Internet]. 2023 Dec 6 [cited 2024 Dec 1];13(12):1749. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/12/1749/htm>
10. Di Giacomo C, Malfa GA, Tomasello B, Bianchi S, Acquaviva R. Natural Compounds and Glutathione: Beyond Mere Antioxidants. *Antioxidants* 2023, Vol 12, Page

1445 [Internet]. 2023 Jul 18 [cited 2024 Dec 1];12(7):1445. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/7/1445/htm>

11. Sheehan D, Meade G, Foley VM, Dowd CA. Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. *Biochemical Journal* [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2024 Dec 1];360(Pt 1):1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1222196/>

12. Rojas Humpire. Virtual screening de compuestos peruanos de origen natural para inhibir el transportador de resistencia a múltiples medicamentos ABCG2. *Repositorios Americanos*. 2023

13. Elmaidomy AH, Shady NH, Abdeljawad KM, Elzamkan MB, Helmy HH, Tarshan EA, et al. Antimicrobial potentials of natural products against multidrug resistance pathogens: a comprehensive review. *RSC Adv* [Internet]. 2022 Oct 11 [cited 2024 Dec 1];12(45):29078–102. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2022/ra/d2ra04884a>

14. Zhang Y, Luo M, Wu P, Wu S, Lee TY, Bai C. Application of Computational Biology and Artificial Intelligence in Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 13568 [Internet]. 2022 Nov 5 [cited 2024 Dec 14];23(21):13568. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/13568/htm>

15. Ayna A, Khosnaw L, Temel Y, Ciftci M. Antibiotics as Inhibitor of Glutathione S-transferase: Biological Evaluation and Molecular Structure Studies. *Curr Drug Metab* [Internet]. 2021 Jan 19 [cited 2024 Dec 14];22(4):308–14. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/113360>

16. Salentin S, Schreiber S, Haupt VJ, Adasme MF, Schroeder M. PLIP: fully automated protein–ligand interaction profiler. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Dec 14];43(W1):W443–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkv315>

17. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Dec 14];4(6):807–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999464/>

18. Mgbeahuruike EE, Fyhrquist P, Vuorela H, Julkunen-Tiitto R, Holm Y. Alkaloid-Rich Crude Extracts, Fractions and Piperamide Alkaloids of Piper guineense Possess Promising Antibacterial Effects. *Antibiotics* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Dec 14];7(4):98. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6316075/>

19. Yang Y, Cheng JZ, Singhal SS, Saini M, Pandya U, Awasthi S, et al. Role of glutathione S-transferases in protection against lipid peroxidation. Overexpression of hGSTA2-2 in K562 cells protects against hydrogen peroxide-induced apoptosis and inhibits

JNK and caspase 3 activation. *J Biol Chem* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2024 Dec 14];276(22):19220–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11279091/>

20. Ortega-Cuadros M, Tofiño-Rivera AP, Merini LJ, Martínez-Pabón MC. Antimicrobial activity of *Cymbopogon citratus* (Poaceae) on *Streptococcus mutans* biofilm and its cytotoxic effects. *Rev Biol Trop*. 2018;66(4):1519–29.

21. GST Inhibidores | SCBT - Santa Cruz Biotechnology [Internet]. [cited 2024 Dec 22]. Available from: <https://www.scbt.com/es/browse/gst-inhibitors>

22. Alzamora L, Alzamora L, Morales L, Armas L, Fernández G. Medicina Tradicional en el Perú: Actividad Antimicrobiana in vitro de los Aceites Esenciales Extraídos de Algunas Plantas Aromáticas. *Anales de la Facultad de Medicina* [Internet]. 2001 Jun 18 [cited 2024 Dec 22];62(2):156–61. Available from: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/4167>

23. Lujan LI, Rojas CS, Campos CJ. EFECTO IN VITRO DEL ACEITE ESENCIAL DE *Cymbopogon citratus* SOBRE LA EMBRIOGENESIS Y VIABILIDAD DE LOS HUEVOS DE *Trichuris ovis*. *REBIOL* [Internet]. 2022 Jun 30 [cited 2024 Dec 22];42(1):20–8. Available from: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/facccbiol/article/view/4585/5007>

24. Zhang Y, Luo M, Wu P, Wu S, Lee TY, Bai C. Application of Computational Biology and Artificial Intelligence in Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 13568 [Internet]. 2022 Nov 5 [cited 2024 Dec 21];23(21):13568. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/13568/htm>

25. Di Giacomo C, Malfa GA, Tomasello B, Bianchi S, Acquaviva R. Natural Compounds and Glutathione: Beyond Mere Antioxidants. *Antioxidants* 2023, Vol 12, Page 1445 [Internet]. 2023 Jul 18 [cited 2024 Dec 21];12(7):1445. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/7/1445/htm>

26. Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2014 Jan 8 [cited 2024 Dec 14];66:75–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899494/>

27. Haruna A, Yahaya SM. Recent Advances in the Chemistry of Bioactive Compounds from Plants and Soil Microbes: a Review. *Chemistry Africa* 2021 4:2 [Internet]. 2021 Feb 8 [cited 2024 Dec 14];4(2):231–48. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42250-020-00213-9>

28. Guedes BN, Krambeck K, Durazzo A, Lucarini M, Santini A, Oliveira MBPP, et al. Natural antibiotics against antimicrobial resistance: sources and bioinspired delivery systems. *Brazilian Journal of Microbiology* 2024 55:3 [Internet]. 2024 Jun 18 [cited 2024 Dec

14];55(3):2753–66. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42770-024-01410-1>

7. Anexos

Anexo 1. Sumisión del artículo



Mely Alexandra Olarte Durand <171322maod@gmail.com>

[Rev Cubana MNT] Acuse de recibo del envío

2 mensajes

MsC.Joaquina Gómez Peire <peire@infomed.sld.cu>
Para: Mely Alexandra Olarte Durand <171322maod@gmail.com>

11 de enero de 2025, 14:26

Mely Alexandra Olarte Durand:

Gracias por enviar el manuscrito "Análisis virtual de compuestos naturales peruanos como inhibidores de glutatión transferasas bacteriana frente a la resistencia a antibióticos" a Revista Cubana de Medicina Natural y Tradicional. Con el sistema de gestión de publicaciones en línea que utilizamos podrá seguir el progreso a través del proceso editorial tras iniciar sesión en el sitio web de la publicación:

URL del manuscrito: <https://revmnt.sld.cu/index.php/rmnt/authorDashboard/submission/555>
Nombre de usuario/a: melyolarte

Si tiene alguna duda puede ponerse en contacto conmigo. Gracias por elegir esta editorial para mostrar su trabajo.

MsC.Joaquina Gómez Peire

Medicina Natural y Tradicional <http://revmnt.sld.cu/index.php/rmnt>

Revista Cubana de

Anexo 2. Resolución de inscripción del perfil de proyecto de tesis



“Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho”

RESOLUCIÓN N° 0184-M-2024/UPEU-FCS-CF

Lima, Ñaña, 10 de noviembre de 2024

VISTO:

El expediente de **MELY ALEXANDRA OLARTE DURAND**, identificado (a) con código universitario N° 201820032 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 **MELY ALEXANDRA OLARTE DURAND**, ha solicitado: la inscripción del perfil de proyecto de tesis titulado, **Análisis virtual de compuestos naturales peruanos como inhibidores de GST bacteriana para enfrentar la resistencia a antibióticos** 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 05 de noviembre de 2024, y en aplicaciones del Estatuto y el Reglamento General de Investigación de la Universidad;

SE RESUELVE:

Aprobar el perfil de proyecto de tesis en formato artículo titulado **Análisis virtual de compuestos naturales peruanos como inhibidores de GST bacteriana para enfrentar la resistencia a antibióticos** y disponer su inscripción en el registro correspondiente, designar al **Mg. Ricardo Josué Rojas Humpire** como ASESOR para que oriente y asesore la ejecución del perfil de proyecto de tesis en formato artículo el cual fue dictaminado por: **Dr. Rafael Calla Mercado y Mc. Jorge Luis Peña Carmelo** otorgándoles un plazo máximo de doce (12) meses para la ejecución.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Dra. Lili Albertina Fernandez Molocho
DECANA

- cc:
- Interesado
 - Asesor
 - Dirección General de Investigación
 - Archivo



Mg. Maria Esther Valencia Orrillo
SECRETARIA ACADÉMICA

Anexo 3. Aprobación de comité de ética

Lima, Ñaña, 25 de octubre de 2024

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

CONSTA

Que el proyecto de investigación de **Mely Alexandra Olarte Durand** identificado (a) con DNI No. 72960369 y su asesor (a) el **Mg. Ricardo Joshua Rojas Humpire** identificado (a) con DNI No. 30674212 con el título: **"Análisis virtual de compuestos naturales peruanos como inhibidores de GST bacteriana para enfrentar la resistencia a antibióticos"**, fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética y Bioética de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud; considerando su calidad científica, bienestar de los participantes, y en conformidad con los estándares éticos establecidas en el Código de ética para la Investigación de la Universidad Peruana Unión (CoEIn - UPeU).


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

1. Cada participante debe dar su consentimiento informado. Los menores de edad deben registrar su asentimiento informado bajo el consentimiento de uno de sus padres o tutores legales, en caso de trabajos prospectivos. En caso de trabajos retrospectivos, se debe contar con la carta de autorización de la institución para el uso de los datos, si no es de acceso público.

Los resultados de este proyecto puedan ser publicados con referencia a aprobación Número **2024-CEB-FCS - UPeU-«N°241»**

Fecha de aprobación: 2024-octubre-22
Fecha de expiración: 2025-octubre-22




Bjgo. José Luis Yareta Yareta
Presidente
Comité de Ética y Bioética - FCS




Dña. Daysi Brañez Hermitaño
Secretaria
Comité de Ética y Bioética - FCS