

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

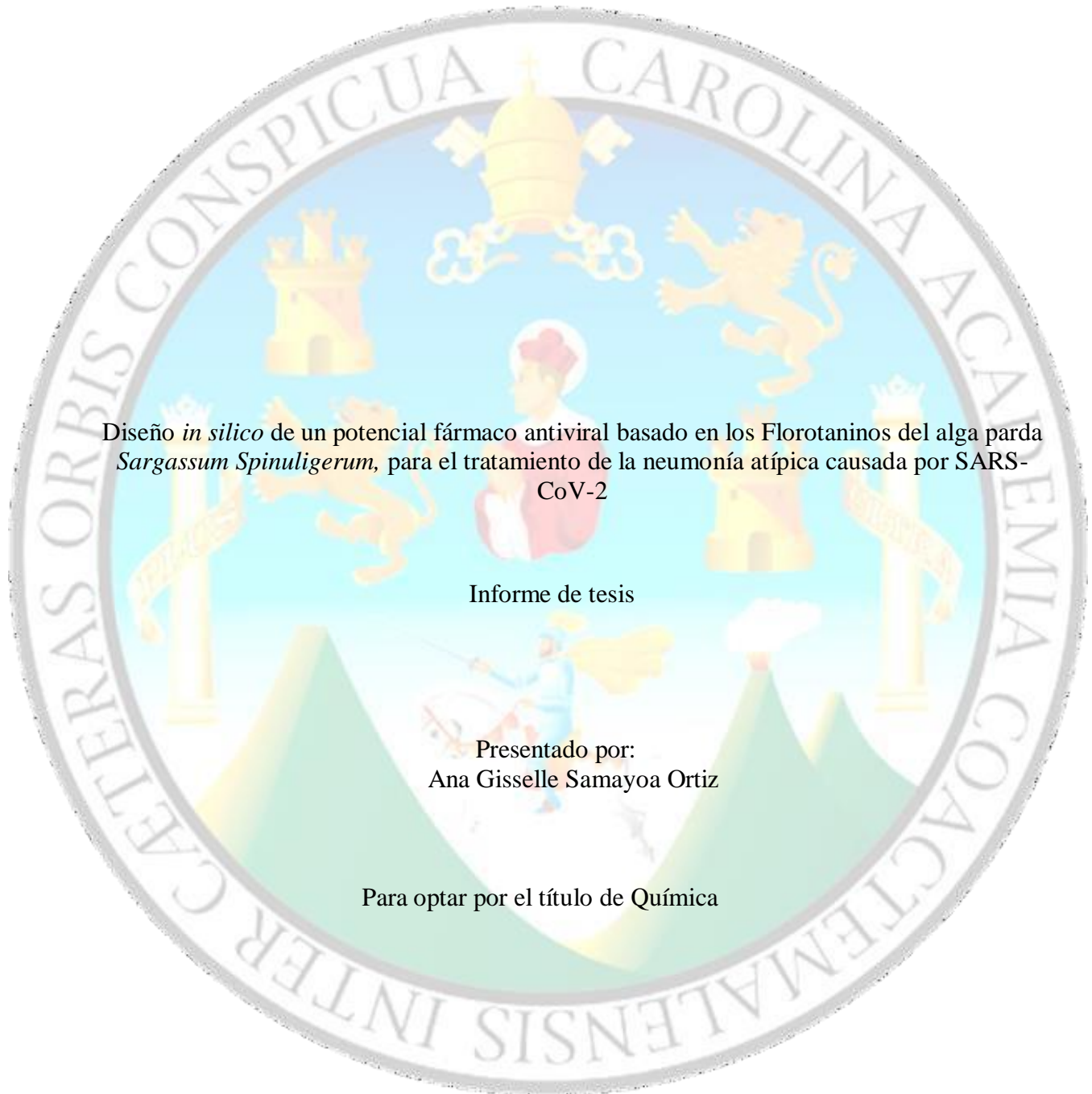
Diseño *in silico* de un potencial fármaco antiviral basado en los Florotaninos del alga parda *Sargassum Spinuligerum*, para el tratamiento de la neumonía atípica causada por SARS-CoV-2

Ana Gisselle Samayoa Ortiz

Química

Guatemala, octubre de 2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Diseño *in silico* de un potencial fármaco antiviral basado en los Florotaninos del alga parda *Sargassum Spinuligerum*, para el tratamiento de la neumonía atípica causada por SARS-CoV-2

Informe de tesis

Presentado por:  
Ana Gisselle Samayoa Ortiz

Para optar por el título de Química

Guatemala, 11 de octubre de 2022

## **Junta directiva**

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Giovani Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merari Caceros Castañeda	Vocal V

## **Agradecimientos**

A Dios	Por acompañarme, guardarme y ayudarme durante toda mi vida, por darme la fortaleza para cumplir mis metas y la inspiración para realizar este trabajo de tesis. Todo se lo debo a él.
A mis padres	Por ser un ejemplo de superación para mí y por brindarme su gran amor y apoyo incondicional. Por enseñarme a luchar siempre por mis sueños con humildad, perseverancia y disfrutando siempre del camino.
A mi hermano	Por ser una persona muy importante en mi vida, por su apoyo incondicional y por la felicidad que aporta a mi vida.
A mi asesor Omar Velásquez	Por su apoyo incondicional y su confianza en mí desde un inicio.
A mis revisores Idolly Carranza y Cesar Estrada	Por sus sabias recomendaciones y por la oportunidad de sacar con excelencia este trabajo.
A la Escuela de Química y la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia	Por formarme como profesional tanto académicamente como personalmente, inculcando valores como el compromiso, la responsabilidad y desarrollando en mí un sentido de conciencia humana.
A la Universidad de San Carlos de Guatemala	Por darme la oportunidad de cumplir esta meta, que más que una meta, es un sueño hecho realidad.

## **Dedicatoria**

*“Nada en la vida es para ser temido, es sólo para ser comprendido. Ahora es el momento de entender más, de como que podamos temer menos” -Marie Curie*

Este logro está especialmente dedicado a mi familia, las personas más importantes en mi vida. Mi madre Astrid, mi padre Stuardo y mi hermano Jose. Ellos son la razón de este logro y el motivo de mi felicidad.

Ustedes son mi mayor bendición, los amo y no me alcanzará la vida para demostrárselo. Gracias por aceptarme y quererme como soy.

## ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>III. ANTECEDENTES</b> .....	<b>7</b>
1. Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora.....	7
2. Modelado molecular de compuestos con actividad biológica .....	8
a) Modelado molecular de las subunidades S1 y S2 de la glucoproteína de espiga del coronavirus SARS .....	9
3. Clasificación y estructura de SARS-CoV-2.....	9
4. Investigación sobre la resistencia al SARS-CoV-2 de compuestos en el aceite esencial del ajo .....	11
5. Predicción de la estructura (3CLpro) del SARS-CoV-2 (2019-nCoV): el modelado computacional revela a velpatasvir, ledipasvir y a otros fármacos candidatos para su reutilización médica.....	11
6. Inhibidores de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 de una biblioteca de productos naturales marinos: un estudio virtual de detección y modelado molecular .....	14
7. Métodos Computacionales QSAR y ADME .....	16
8. Química Cuántica Computacional aplicada en el modelado computacional.....	16
a) Métodos semiempíricos... ..	17
b) Principales teorías de orbitales moleculares-pi... ..	17
c) Interacción de configuración cuadrática (QCISD).....	18
d) Teoría de funcionales de la densidad (TFD).....	18
9. Macroalgas marinas (Género Sargassum)... ..	19
a) Caracterización fitoquímica de macroalgas marinas, acoplamiento molecular in vitro Actividad antibacteriana contra <i>Psuedomonas Aeruginosa</i> .....	19
b) Género <i>Sargassum</i> en Guatemala.....	19
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>20</b>
<b>V. OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
1. General:.....	22
2. Específicos: .....	22
<b>VI. HIPÓTESIS</b> .....	<b>23</b>
<b>VII. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
1. Universo.....	24
2. Población de muestra.....	24
3. Materiales y Equipo.....	24
4. Procedimiento.....	24
4. Diseño de Investigación.....	26

<b>VIII. RESULTADOS</b> .....	27
<b>IX. DISCUSIÓN</b> .....	38
<b>X. CONCLUSIONES</b> .....	42
<b>XI RECOMENDACIONES</b> .....	43
<b>XII. REFERENCIAS</b> .....	44
<b>XIII ANEXOS</b> .....	48

## I. RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal el diseño in silico de una molécula con potencial antiviral, inhibidora de la proteína S de Sars-CoV-2 y la proteína humana ACE2; por medio de programas computacionales de enlace automatizado.

La pandemia ocasionada por este virus Sars-CoV-2 ha representado una gran amenaza contra la salud, la economía, la estabilidad y calidad de vida de las personas en el mundo, es irrefutable la urgencia de la investigación científica enfocada en este tipo de estudios farmacológicos computacionales.

Los extractos etanólicos y metanólicos del alga parda de género *Sargassum*, tienen propiedades medicinales antimicrobianas por lo que se utilizaron los fuhaloles, derivados de los florotaninos, como estructura base para el diseño de la nueva molécula. Primero, se identificó el sitio activo de la proteína S de Sars-CoV-2 y la proteína humana ACE2, ambas responsables de la replicación viral del coronavirus, y se hizo un acoplamiento molecular (docking molecular) de todas los fuhaloles con posible actividad inhibitoria. Luego, se analizaron las energías de enlace y las interacciones proteína-ligando resultantes del acoplamiento molecular para determinar el espacio químico farmacofórico del sitio activo. Posteriormente se realizó una modificación química in silico, específicamente una acetilación de los alcoholes, de las estructuras de los fuhaloles para mejorar los resultados de acoplamiento, los cuales disminuyeron significativamente. La molécula seleccionada con menor energía de enlace obtuvo un resultado de energía de enlace -13.66 kcal/mol. Demostrando también mejor potencial inhibidor de tres fármacos utilizados anteriormente para el tratamiento del virus: Hidroxicloroquina, Liponavir y Remdesivir. Las características más importantes de la molécula candidata que confiere tan buenos resultados de acoplamiento, es debido a su gran tamaño y a la gran cantidad de átomos de oxígeno dentro de su estructura, lo cual genera una gran cantidad de puentes de hidrógeno entre la molécula y las proteínas estudiadas.

Finalmente, se analizó de manera in silico, la farmacocinética y toxicidad del fármaco candidato antiviral. La molécula no tiene probabilidad de causar un daño al cuerpo humano. Sin embargo, queda en duda la capacidad de biodisponibilidad de la molécula dentro del organismo, ya que debido a su gran tamaño y baja solubilidad este fármaco podría no permanecer el tiempo suficiente dentro del cuerpo humano. Sin embargo, los parámetros de solubilidad que afectan el buen funcionamiento del fármaco son parámetros que pueden mejorarse químicamente; por lo que se considera que es un buen candidato con posible actividad germicida inhibitoria de la proteína S de Sars-CoV-2 y la proteína humana ACE2, cumpliendo así con el objetivo principal de esta investigación



## II. INTRODUCCIÓN

Las algas pardas a pesar de ser un grupo bastante desconocido ofrecen un gran número de posibilidades en cuanto a su uso. Durante mucho tiempo se han utilizado algas como remedio a muchas enfermedades tales como la tuberculosis, gripes, lombrices, artritis e incluso se les ha otorgado un cierto poder para mejorar la atracción sobre el otro sexo. Las algas del género *Laminaria* y *Sargassum* se han empleado en el tratamiento contra el cáncer.

Guatemala cuenta con una gran riqueza de corales y otros invertebrados, en los últimos años se han logrado caracterizar comunidades bentónicas dentro de los arrecifes de coral de Quetzalito y Motagüilla en el Refugio de Vida Silvestre Punta de Manabique en el Caribe de Guatemala; dentro de las cuales las macroalgas representaron el 61% de los organismos contabilizados siendo las algas pardas del género *Dictyota sp*, *Sargassum sp*. y *Lobophora sp* las más frecuentes de ser observadas dentro de los arrecifes.

Por causa del estrés oxidativo a que se encuentran sometidas constantemente, las algas marinas son organismos que presentan en su composición química cantidades apreciables de compuestos antioxidantes, entre los que se encuentran compuestos lipofílicos como ácidos grasos insaturados, clorofila y carotenos; compuestos hidrofílicos como polifenoles y vitamina C; y polisacáridos. (Ana Elsa, Marie B, Jorge, & Alexis, 2009) Los polifenoles más representativos de las algas marinas y con los cuales se trabajó en esta investigación son los fuhaloles. Existen estudios que demuestran que los extractos etanólicos y metanólicos del alga parda de género *Sargassum*, tienen propiedades medicinales antimicrobianas. También existen estudios donde los fuhaloles han logrado ser aislados del alga parda *Sargassum Spinuligerum*, y estos estudios le confieren a esta investigación una gran factibilidad química para el adecuado seguimiento científico en el laboratorio en el futuro; siendo este trabajo, el cual es absolutamente computacional, el primer paso de una investigación exhaustiva e integrada para obtener un fármaco potencial contra el virus Sars-CoV-2.

Debido a que la pandemia ocasionada por este virus Sars-CoV-2 ha representado una gran amenaza contra la salud, la economía, la estabilidad y calidad de vida de las personas en el mundo, es irrefutable la urgencia de la investigación científica enfocada en este tipo de estudios farmacológicos computacionales. Especialmente porque se conoce que el virus aumenta su probabilidad de mortalidad en personas con sistema inmune deficiente, y siendo Guatemala el país con mayor desnutrición en América Latina, este caso podría afectar la vida de las personas en mayor escala.

Se estima que entre 300 y 450 grupos comerciales en el mundo emplean activamente algunas herramientas de la química computacional para sus programas de investigación. Estos programas se enfocan, por ejemplo, a las áreas de biotecnología, agroquímica,

polímeros, bioquímicas y medicina. Sin embargo, el mayor uso del modelado molecular se da en la industria farmacéutica.

La elucidación de la relación estructura-actividad de biomacromoléculas (proteínas y ADN principalmente) es uno de los retos más importantes en el estudio de los procesos biológicos, con implicaciones importantes en áreas recientes como ingeniería genética y biotecnología.

Una de las herramientas clave para el estudio computacional de posibles fármacos es el reconocimiento molecular, el cual hace referencia a la capacidad de las biomoléculas para reconocer otras biomoléculas e interactuar selectivamente con ellas para promover eventos biológicos fundamentales como la transcripción, traducción, transducción de señales, transporte, regulación, catálisis enzimática, infección viral y bacteriana y respuesta inmune. En el modelado molecular, el término "acoplamiento molecular" se refiere al estudio de cómo encajan dos o más estructuras moleculares. (Investment in education development, 2011). El acoplamiento múltiple aumenta de manera significativa la capacidad de selección de un fármaco candidato, ya que ofrece la capacidad de evaluar la forma de interacción de cientos de moléculas contra una proteína y poder contar con un amplio espectro de moléculas evaluadas. Esta herramienta permite analizar de manera experimental el comportamiento de cientos de moléculas al mismo tiempo, lo cual brinda una significativa ventaja económica al proceso de investigación.

El acoplamiento molecular da como resultado el cálculo de energía de enlace entre un ligando y un receptor, así como también una imagen estructural en 3D de la interacción entre ambos. La energía de enlace se define como la variación de energía ( $\Delta G$ ) para el proceso en el que se rompe un mol de tales enlaces, cuando tanto los reactivos como los productos se encuentren en el estado hipotético de gas ideal a 1 atm y 25°C. (R. Nelson & Conway, 1991) La energía de enlace hace referencia a la capacidad de dos moléculas de formar un nuevo enlace y unirse, mientras más negativo es el valor de la energía es más fácil de formar dicho enlace. Los estudios de acoplamiento molecular utilizan la energía de enlace para medir la capacidad de interacción entre las moléculas. La energía de interacción está asociada con la energía de enlace, ya que, al determinar un valor de energía de enlace, pero se observa que las moléculas no forman un enlace como tal, se puede asumir que dicho valor se reconoce como energía de interacción ya que se acercan bastante entre sí por medio de otro tipo de interacción química y física como los puentes de hidrógeno y las fuerzas de van der Waals; lo cual es conocido como energía de interacción.

Esta investigación, como se mencionó anteriormente, tuvo el propósito del diseño *in silico* (en computadora) de un potencial fármaco para el tratamiento del síndrome respiratorio provocado por un tipo de coronavirus denominado Sars-Cov2. La efectividad de este fármaco se comparó con algunos fármacos como Hidroxicloroquina, Remdesivir y Loponavir que han estado en fase de estudio contra el coronavirus con anterioridad.

El potencial fármaco se determinó mediante el estudio de modelado computacional del comportamiento molecular, proteína-fármaco, de las proteínas involucradas en la fase inicial de unión, para la replicación viral de Sars-Cov-2; las cuales son: la célula huésped ACE2 (Enzima convertidora de angiotensina II) y la proteína S (espiga glucoprotéica) del virus. Los candidatos a fármacos que se sometieron a evaluación involucran a los florotaninos, específicamente los fuhaloles provenientes del alga parda *Sargassum Spinuligerum*. Posteriormente se realizaron ediciones estructurales a estas moléculas y se evaluaron las energías de interacción de las moléculas modificadas y sin modificar con las proteínas estudiadas, mediante un acoplamiento molecular virtual. Por último, se evaluó *in silico* la toxicidad y las propiedades ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) de la molécula con mejor resultado de acoplamiento molecular y se seleccionó con base a esos resultados el mejor candidato a fármaco para el tratamiento del SARS-CoV-2.

### III. ANTECEDENTES

#### 1. Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora

En la investigación y desarrollo de medicamentos, cada vez más cobra importancia el diseño de fármacos asistido por computadora, (DIFAC). Esta herramienta se ha visto favorecida por el número de aplicaciones exitosas en métodos de cómputo para el desarrollo de fármacos que actualmente se encuentran en el mercado. (Medina-Franco J.L., 2010)

El DIFAC forma parte de un esfuerzo multidisciplinario y está conformado por una serie de disciplinas científicas que abarcan modelado molecular, química informática, química teórica y química computacional. Los modelos computacionales deben estar integrados con pruebas experimentales, usualmente por medio de varios ciclos de optimización. Si bien es cierto que el procesamiento de datos puede ser, en general, rápido, la elección de métodos, el análisis e interpretación de datos son laboriosos. (Medina-Franco, 2015)

Al igual que las pruebas experimentales, las metodologías computacionales deben validarse para encontrar los parámetros óptimos que den resultados confiables. Diversas universidades y centros de investigación en el mundo cuentan con grupos especializados en el desarrollo y/o aplicación de metodologías computacionales para la investigación de fármacos. Algunas universidades ya incluyen en sus planes de estudio el tema de DIFAC. Por ejemplo, se inició el grupo de Diseño de Fármacos Asistido por Computadora de la Facultad de Química (DIFACQUIM) de la Universidad Nacional Autónoma de México. DIFACQUIM trabaja en un ambiente multidisciplinario colaborando con grupos en México, Estados Unidos, varios países en Europa y Asia.

A continuación, se muestra una gráfica de las diferentes Líneas de investigación representativas de un grupo académico enfocado en DIFAC para lograr comprender mejor la complejidad del tema y los diferentes ámbitos que abarca.

Figura 1. Líneas de investigación representativas de un grupo académico enfocado en DIFAC



(Medina-Franco J.L., 2010) Líneas de investigación representativas de un grupo académico enfocado en DIFAC. [figura 1] Recuperado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X2015000300180](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2015000300180)

## 2. Modelado molecular de compuestos con actividad biológica

El modelado molecular es útil para entender el modo de acción de las moléculas activas a nivel molecular tiene un gran interés científico y práctico; ya que es un indicio importante para el diseño de fármacos efectivos. Una de las aplicaciones del modelado es proponer cambios específicos a las estructuras químicas para ayudar a incrementar su afinidad con la diana terapéutica (proteína objetivo) y, en principio, aumentar la actividad biológica entre ambas.

Típicamente, los objetivos de este tipo de línea de investigación son 3: 1) encontrar nuevos compuestos líderes para su posterior optimización; 2) identificar compuestos selectivos; y 3) optimizar la actividad biológica de compuestos activos. Para alcanzar estos objetivos, y dependiendo de la información experimental disponible, se emplea con frecuencia acoplamiento molecular automatizado (en inglés, molecular docking), cribado o filtrado computacional de colecciones de compuestos (*virtual screening*) y modelado del farmacóforo (*pharmacophore modeling*).

El acoplamiento molecular automatizado tiene como finalidad buscar la conformación y posición óptima de un ligando dentro de un blanco molecular o la posición y conformación más favorable de 2 macromoléculas. (Bello, 2013) El cribado virtual consiste en filtrar series de compuestos, normalmente bases de datos moleculares grandes, para seleccionar un subconjunto de moléculas que se sometan a ensayos biológicos. (Lavecchia, 2013) El

filtrado se hace empleando uno o más métodos computacionales tales como acoplamiento o similitud moleculares.

El modelado del farmacóforo tiene como finalidad detectar en forma automatizada el arreglo tridimensional de las características mínimas necesarias estéricas y electrónicas para asegurar interacciones óptimas con un blanco farmacológico específico. (Sanders, 2012) Se desea que estas características desencadenen la respuesta biológica esperada y con base en eso desarrollar un potencial fármaco contra cualquier proteína estudiada que se encuentre involucrada en la replicación de algún virus o en la estructura molecular de cualquier bacteria que genere daño a la salud del ser humano.

#### a) Modelado molecular de las subunidades S1 y S2 de la glucoproteína de espiga del coronavirus SARS

La identificación de un coronavirus como responsable de la infección y su caracterización genómica representó el primer paso en la carrera para limitar la difusión mundial del SARS. El segundo paso estaría representado por el desarrollo de fármacos antivirales específicos; para lo cual la bioinformática es una herramienta que desempeña un papel primordial al proporcionar bases racionales para el desarrollo de armas moleculares anti- SARS. Por consiguiente, se desarrollarán nuevos antivirales específicos basados en el conocimiento estructural de las proteínas que conforman el SARS-CoV. Sin embargo, aún ha sido difícil la obtención de fármacos eficaces, debido a la falta de diferentes modelos moleculares 3D que viene de la muy pobre homología de secuencia entre Proteínas SARS\_CoV y las disponibles en el Protein Data Bank. (Rota P.A, 2020)

Uno de los avances en cuanto obtención de homología de secuencia proteica es el modelado de las subunidades de la glicoproteína de espiga de SARS\_CoV, S1 y S2; una proteína de la envoltura viral altamente antigénica involucrada en la Infección de la célula huésped. Como en el caso de otras proteínas de la membrana viral, la glicoproteína S de SARS\_CoV debería desempeñar un papel importante en la interacción del virus con la célula huésped, teniendo un papel principal en la obtención de anticuerpos en la especie huésped. (Ottavia Spiga, 2020) Por tanto, es claro que el conocimiento de la estructura 3D de la proteína S de SARS\_CoV, representa un sitio activo crítico y sería de gran valor en la búsqueda de una vacuna.

### 3. Clasificación y estructura de SARS-CoV-2

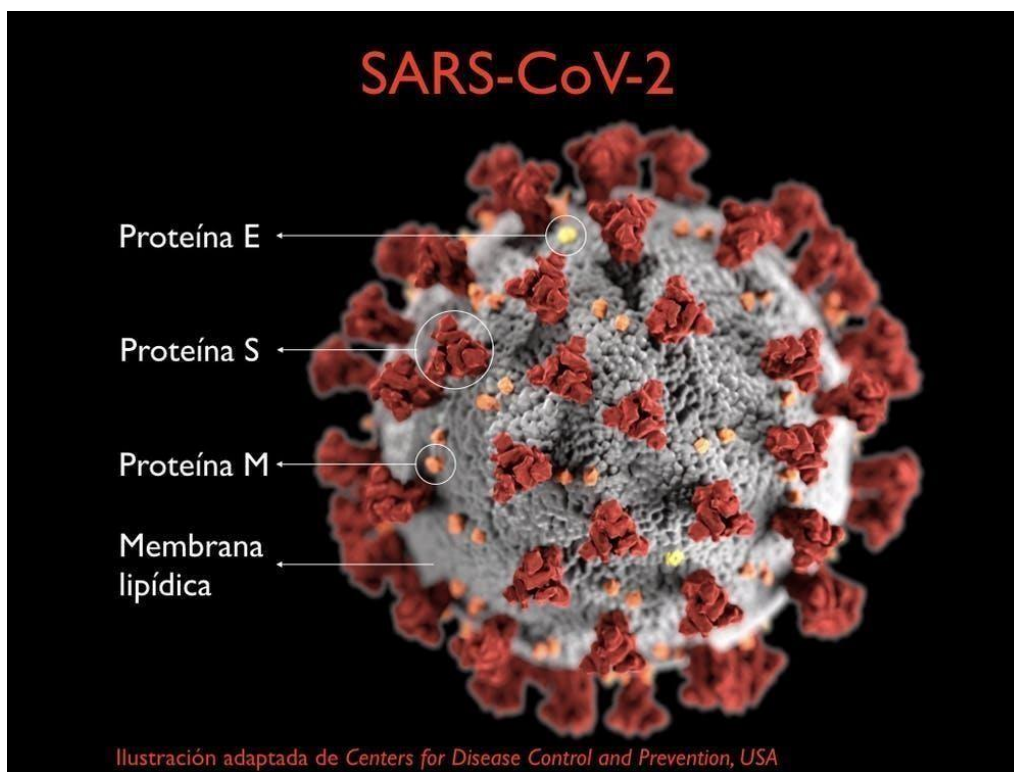
Los coronavirus son miembros de la subfamilia Orthocoronavirinae dentro de la familia Coronavirida. Esta subfamilia comprende cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus de acuerdo a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente

son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. (Chan, Yuan, Kok, & et.al., 2020)

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta de bicapa lipídica y que contienen ARN monocatenario (ssRNA). El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (Proteína Espiga), la proteína E (Envoltura), la proteína M (Membrana) y la proteína N (nucleocapside). (Chen, Yiu, & Wong, 2020)

La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor de las células que infecta y, por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus. Además, es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la célula y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.

Figura 2. Estructura de Sars-CoV-2



Blog de COBCM. Estructura molecular de SARS-CoV-2 [Figura 1] Recuperado de: <https://cobcm.net/blogcobcm/2020/04/14/sars-cov-2-biologia-estructura/>

#### 4. Investigación sobre la resistencia al SARS-CoV-2 de compuestos en el aceite esencial del ajo

Las plantas son fuente importante de inspiración para el desarrollo de fármacos efectivos debido a su composición química con propiedades bioactivas y su fácil obtención. El ajo (*Allium Sativum L.*) se considera una hierba importante gracias a su variedad de usos, incluyendo ser una especia común para comidas o un componente popular en prescripciones de medicina popular. Durante miles de años, el ajo se ha utilizado como medicamento para resfriados comunes, influenza, y otros tipos de infecciones. Los estudios indican que el aceite esencial de ajo es una excepcional fuente de compuestos orgánicos de azufre, que poseen características antioxidantes, antibacterianas, antifúngicas y anticancerígenas.

Debido al reciente brote del coronavirus en el mundo, en este estudio se recomienda utilizar aceite esencial de ajo como tratamiento para esta enfermedad. Los coronavirus pertenecen a una gran familia de virus que a menudo causan el resfriado común en los seres humanos. (Chen, 2020) El SARS-CoV-2 es una nueva cepa que se ha encontrado sin precedentes en humanos. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es una glicoproteína de membrana que es conocida en la mayoría de los tejidos de órganos como riñones, endotelio, pulmones y corazón. La proteína ACE2 es la misma receptora de la célula huésped compartido por el SARS-CoV-2 y el SARS. (Paraskevis y otros, 2020). Además de inhibir el SARS-CoV-2, la inhibición de la proteína ACE2 es absolutamente necesaria para reducir la operatividad receptora de SARS-CoV-2 en la célula huésped. Si la proteína ACE2 está inhibida, se sugiere que el coronavirus está tratado y prevenido. (Paraskevis y otros, 2020). Como se mencionó anteriormente, los compuestos con alto contenido de organosulfurados como el aceite esencial del ajo, se espera que tengan fuertes interacciones con los aminoácidos de la proteína ACE2. Este estudio hace referencia a la importancia de trabajar con los objetivos proteínas ACE2 y proteína S del coronavirus, ya que se ven involucrados en pasos clave de la replicación del virus.

#### 5. Predicción de la estructura (3CLpro) del SARS-CoV-2 (2019-nCoV): el modelado computacional revela a velpatasvir, ledipasvir y a otros fármacos candidatos para su reutilización médica.

En el apogeo de la crisis, este coronavirus SARS-CoV-2 se propaga a un ritmo mucho peor que las anteriores epidemias de coronavirus. Inmediatamente fue evidente por su genoma que está relacionado evolutivamente (80% de identidad) con el beta-coronavirus implicado en el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que se originó en los murciélagos y fue causante de un brote mundial en 2003.

Los Proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro, también conocida como proteasa principal, Mpro) se considera un objetivo farmacológico prometedor. Un tremendo esfuerzo se ha dedicado al estudio de esta proteína para identificar su capacidad terapéutica contra el



SARS-CoV en particular y otros coronavirus patógenos, en general porque comparten sitios activos y mecanismos enzimáticos similares.

Este estudio tuvo como propósito construir un modelo molecular del 3CLpro del SARS-CoV-2 y realizar un modelado virtual para identificar terapias fácilmente utilizables. (Chen, Yiu, & Wong, 2020)

Cuando se examinaron gráficos moleculares, se encontraron todas las maneras de los fármacos para encajar en sus respectivos sitios activos de manera convincente. Las energías de enlace de los complejos de la cadena A fueron generalmente superiores a los de la cadena B en aproximadamente 1,4 kcal mol<sup>-1</sup> (Tabla No.1).

Se verificaron las acciones, objetivos y efectos secundarios de 16 fármacos candidatos. Entre estos, primero notaron velpatasvir y ledipasvir, que son inhibidores de la proteína NS5A del virus de la hepatitis C (VHC). Ambos se comercializan como medicamentos aprobados en combinación con sofosbuvir, que es un profármaco inhibidor análogo de nucleótidos de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp o NS5B). (Chen, Yiu, & Wong, 2020) Curiosamente, sofosbuvir se ha propuesto como antiviral para el SARS-CoV-2 basado en la similitud entre los mecanismos de replicación del VHC y los coronavirus. (Ju, Kumara, Li, et.al, 2020)

Los medicamentos antivirales de acción directa también se asocian con efectos secundarios mínimos y se administran convenientemente por vía oral. Los glucósidos flavonoides diosmina y hesperidina, obtenidos de frutas cítricas, encajan muy bien y bloquean el sitio de unión del sustrato. Sin embargo, estos compuestos causan reacciones adversas leves. Se mostraron éxitos con hesperidina varias veces, lo que sugiere que tiene muchos modos de vinculación. Sin embargo, estos medicamentos en quimioterapia producen muchos efectos secundarios fuertes y necesitan administración intravenosa.

Tabla 1. Resultados del cribado virtual de fármacos en los sitios activos del modelo SARS-CoV-2 3CLpro. Las columnas izquierda y derecha son los resultados, de cadenas A y B, respectivamente.

Cadena A			Cadena B		
Mejores punteos	Energía de enlace (kcal/mol)	Aciertos	Mejores punteos	Energía de enlace (kcal/mol)	Aciertos
Diosmin	-10.1	1	Etoposide	-8.7	32
Hesperidin	-10.1	38	R428	-8.6	2
MK-3207	-10.1	4	MK-3207	-8.6	4
Venetoclax	-10	1	Teniposide	-8.5	34
Dihydroergocristin	-9.8	61	UK-432097	-8.5	2
Bolazin	-9.8	1	Eluxadolin	-8.4	1
R428	-9.8	2	Venetoclax	-8.4	1
Ditercalinio	-9.8	1	Ledipasivir	-8.4	3
Fosfato etoposido	-9.8	21	Irinotecan	-8.4	1
			Lumacaftor	-8.4	1
			Velpatasvir	-8.4	5

Fuente: cuadro obtenido de artículo científico Chen, Y. W., Yiu, C.-P. B., & Wong, K.-Y. (2020). Prediction of the SARS-Cov-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CLpro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Research*.

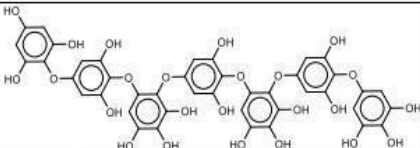
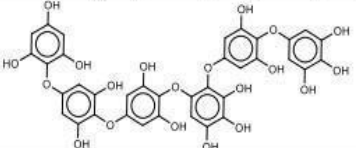
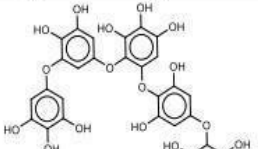
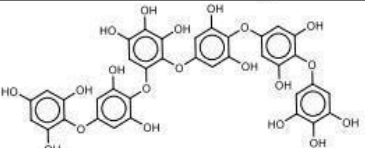
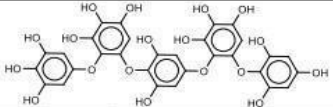
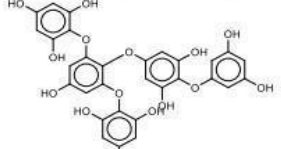
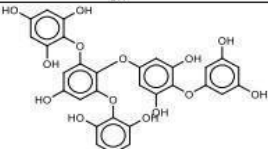
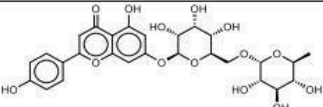
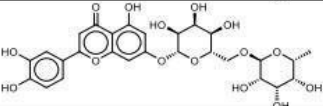
6. Inhibidores de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 de una biblioteca de productos naturales marinos: un estudio virtual de detección y modelado molecular

Éste trabajo tuvo como objetivo realizar un cribado virtual contra el sitio de unión de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 utilizando una biblioteca de productos naturales marinos (MNP). Se ha detectado que muchos productos naturales de origen marino tienen varias actividades biológicas y también se ha informado que los péptidos aislados de pescado y los polisacáridos de algas tienen actividades anticancerígenas, anticoagulantes e inhibidoras. Las bacterias marinas y los aceites de pescado contienen cantidad considerable de ácidos grasos omega-3, mientras que las algas y los mariscos, como los crustáceos, tienen potentes antioxidantes, incluidos carotenoides y compuestos fenólicos, como los que se buscan estudiar en este trabajo.

Se realizó un acoplamiento molecular de 180 moléculas de la biblioteca utilizando el software AutoDock Vina. Como resultado, 17 moléculas mostraron los mejores resultados prometedores en términos de actividad inhibidora, dentro dichas moléculas, las mejores 10 con actividad biológica inhibidora fueron los florotaninos y los flavonoides glucosídicos. (Davide y otros, 2020)

A continuación, se muestra una tabla con las estructuras moleculares de los 9 mejores compuestos MNP seleccionados, basados en las energía de enlace libre calculadas mediante acoplamiento molecular.

Tabla No. 2 Estructuras y energías de enlace libre calculadas (en kcal / mol) de los 9 mejores compuestos MNP seleccionados.

Nombre del compuesto	MNP ID	Estructura	$\Delta G_B$ Vina	$\Delta G_B$ Autodock4	Average $\Delta G_B$	$\Delta G_B$ re-docking Vina
1 Heptafuhalol A	76265-30-0		-15.4	-13.8	-14.6	-18.0
2 Phlorethopentafuhalol B	138551-15-2		-14.6	-13.9	-14.2	-13.8
3 Pseudopentafuhalol C	202211-82-3		-14.5	-13.8	-14.2	-15.8
4 Phlorethopentafuhalol A	138529-06-3		-14.0	-14.3	-14.1	-12.3
5 Hydroxypentafuhalol A	137809-92-8		-14.6	-11.7	-13.1	-13.7
6 Pentaphlorethol B			-13.9	-12.2	-13.1	-13.9
7 8,8'-Bieckol	89445-12-5		-13.7	-12.1	-12.9	-13.5
8 Apigenin-7-O-neohesperidoside	36790-49-5		-12.4	-12.3	-12.4	-12.8
9 Luteolin-7-rutinoside	20633-84-5		-12.1	-12.3	-12.2	-12.2

(Davide y otros, 2020) Compuestos marinos con mejor puntaje de la biblioteca marina de productos naturales. [figura 1] Recuperado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X20150003030180](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X20150003030180)

## 7. Métodos Computacionales QSAR y ADME

Los métodos computacionales sirven como base teórica para la obtención de fármacos potenciales mediante modelado computacional, utilizando QSAR (Relación Estructura-Actividad Cuantitativa) y evaluación toxicológica del fármaco, utilizando ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) Al realizar un análisis QSAR, es importante recordar que el resultado numérico puede ser uno o varios, dependiendo del método utilizado. Generalmente se obtiene un coeficiente de correlación que indica qué tan similar es la estructura probada con las anteriores. Este da una vaga idea de la estructura líder que se puede derivar de la base de datos con la que se construyó el modelo (Verma, J., Khedkar, V., & Coutinho, E., 2010).

Al tratarse de propiedades farmacocinéticas, existen una serie de descriptores que hacen el análisis QSAR más fácil. Estos son las reglas de Lipinski. Después de estudiar muchos de los medicamentos producidos por Merck y Pfizer, se notó que había una tendencia en algunas propiedades de estos: peso molecular, lipofiliidad, átomos donadores de puentes de hidrógeno y átomos aceptores de puentes de hidrógeno (Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B., & Feeney, P., 2001, p. 15). Un bajo peso molecular está relacionado a una fácil absorción, difusión y transporte a comparación de aquellas moléculas de pesos moleculares más altos, ya que a medida que éste aumenta, también aumenta tamaño de la molécula. Asimismo, un logaritmo de partición octanol/agua dentro de los rangos aceptables indica la eficiencia lipofílica que mide la potencia de una droga, ya que la hidrofobicidad de una molécula juega un papel importante en la distribución de la misma en el organismo tras la absorción (Mishra, Sharma, Singh, Pandiya, & Kumar, 2016). Con el aumento del uso de métodos computacionales para la predicción de estas propiedades han aparecido varios modelos para el modelado de estas. Y si bien las técnicas para la determinación de estas propiedades no son óptimas, proveen una gran ventaja en el desarrollo de medicamentos nuevos. Al poder modelar las propiedades de ADME/Tox de un compuesto, se resuelve uno de los grandes problemas que tiene el tamizado computacional. Este tiende a generar compuestos más lipofílicos, lo cual, en medicamentos de administración oral, no es conveniente (Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B., & Feeney, P., 2001).

La Relación Estructura-Actividad Cuantitativa (Quantative Structure-Activity Relationship, o QSAR por sus siglas en inglés) es un método que busca construir modelos matemáticos o computacionales para establecer una relación, por medio de método estadísticos, entre la estructura de un compuesto químico y su actividad. En el caso del diseño de fármacos, la estructura se refiere a las propiedades o descriptores de las moléculas, sus sustituyentes o sus campos de interacción energética. La función puede relacionar propiedades como afinidad de enlace, actividad, toxicidad, constantes cinéticas, etc. Los métodos estadísticos utilizados pueden ser desde regresiones lineales simples, hasta métodos de mínimos cuadrados parcial, máquinas de soporte vectorial o redes neurales artificiales (Verma, J., Khedkar, V., & Coutinho, E., 2010). Esta técnica busca la correlación cuantitativa y la

recopilación de las relaciones entre las tendencias de las alteraciones químicas estructurales, y los respectivos cambios en términos biológicos para comprender qué propiedades químicas determinan la actividad biológica. Así mismo, se pretende optimizar las moléculas líderes existentes para mejorar su actividad biológica y predecir la actividad biológica de moléculas que no han sido probadas o ni siquiera han sido producidas. Esta técnica ha evolucionado con el tiempo, esta evolución se puede observar por medio de las dimensiones con las que se trabajan estos modelos (Verma, J., Khedkar, V., & Coutinho, E., 2010).

## 8. Química Cuántica Computacional aplicada en el modelado computacional

La simulación o modelado computacional, se le conoce actualmente como laboratorio virtual (en analogía a un laboratorio común en donde se realice investigación básica y profesional), en términos generales se hace uso de las herramientas computacionales tanto software como hardware, así como de las áreas de las ciencias exactas en su estructura teórica básica y avanzada como las matemáticas, física, biología y química. Aquí se analiza la importancia de la simulación en la química cuántica (QC). Es importante reconocer no solo la importancia del manejo de un programa computacional como tal, sino que también la necesidad de involucrarse en la estructura matemática, así como teorías contenidas en dicho software para la obtención de propiedades físicas y químicas de ciertos sistemas de interés, que engloba la llamada simulación computacional. A continuación, se mencionan los métodos y teorías de química cuántica utilizados para los procesos de modelado computacional.

### a) Métodos semiempíricos

Los métodos *ab initio* requieren mayor recurso computacional para moléculas de tamaño mediano y grande, y por ello se desarrollaron los métodos semiempíricos para tratar este tipo de moléculas. Es el método basado en la aproximación  $\pi$ , donde los electrones se tratan separadamente incorporando los efectos de los electrones  $\sigma$  y los núcleos en una especie de hamiltoniano. (María Inés Nicolás Vásquez, 2006)

### b) Principales teorías de orbitales moleculares- $\pi$

Son los métodos OM (orbital molecular) del electrón libre, método OM de Hückel y el método de Pariser-Parr-Pople.

#### i) Método de OM del electrón libre

La teoría  $\pi$ -electrónica semiempírica más simple es el método de orbitales moleculares del electrón libre (OM EL), desarrollado en 1950; en este método se ignoran las repulsiones interelectrónicas y el efecto de los electrones  $\sigma$ .

#### ii) Método OM Hückel (HMO)

El método (HMO) fue desarrollado en 1930 y mediante una consideración promedio incorpora los efectos de las repulsiones pi-electrónica.

iii) Método de Parisir-Parr-Pople (PPP)

Este método representa una mejora frente al método de Hückel; este método considera repulsión electrónica.

Fue desarrollado en 1953 y usa el hamiltoniano electrónico, incluyendo la función de onda y las repulsiones electrónicas.

iv) Métodos OM semiempíricos generales

Los tres anteriores se aplican solamente a moléculas conjugadas planas y tratan solamente electrones pi, mientras que los métodos OM semiempíricos se aplican a todas las moléculas y tratan todos los electrones de valencia.

v) Método de Hückel extendido

Este método aplica para moléculas no planares y se inicia con el tratamiento por separado de los electrones de valencia; el hamiltoniano de los electrones de valencia se toma como la suma de los hamiltonianos monoeléctricos.

Generalizando del método PPP, posteriormente se desarrollaron varios métodos OM semiempíricos de dos electrones que eran aplicables a moléculas planas y no planas.

c) Interacción de configuración cuadrática (QCISD)

Interacción de configuración cuadrática con individuales y dobles (QCISD) es una alternativa ampliamente utilizada a CCSD (Métodos de Coupled Clusters) que hace referencia al método utilizado para obtener la función de onda, y la base corresponde a la base utilizada en el cálculo. Este método comparte sus principales propiedades deseables en tamaño, para pares de electrones, además de no ser variacional. Su costo computacional también escala de la misma manera con el tamaño de la molécula y la base establecida como CCSD, aunque con constantes ligeramente más pequeñas. Aunque originalmente se propuso independientemente del CCSD basado en la corrección de las ecuaciones de interacción de configuración para que sean consistentes en el tamaño, QCISD probablemente se ve mejor como una aproximación al CCSD. (bajo el supuesto de orbitales de Hartree-Fock, que siempre deben usarse en QCISD). (María Inés, Eric, Francisco Miguel, & René, 2006)

d) Teoría de funcionales de la densidad (TFD)

Muy similar a los métodos ab-initio en muchas formas, ésta es una tercera clase de método de cálculo de estructura electrónica ya que requiere fuentes similares de cálculo a la teoría Hartree-Fock y tiene un costo computacional menor pero cercano a los métodos ab-initio.

En 1964, Pierre Hohenberg y Walter Kohn probaron que, para moléculas con un estado fundamental no degenerado, la energía molecular, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas, está determinadas unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental. (María Inés Nicolás Vásquez, 2006)

El fundamento para el uso de métodos TFD en química computacional fue la introducción de orbitales por Kohn y Sham, y la idea básica es dividir el funcional de energía cinético en dos partes, uno de los cuales puede ser calculado exactamente y un pequeño término de corrección. (María Inés, Eric, Francisco Miguel, & René, 2006)

## 9. Macroalgas marinas (Género *Sargassum*)

### a) Caracterización fitoquímica de macroalgas marinas, acoplamiento molecular in vitro Actividad antibacteriana contra *Psuedomonas Aeruginosa*

Las macroalgas marinas son útiles para la humanidad como alimento, biofertilizante y como fuente de compuestos bioactivos como los alginatos y carrageninas. En este trabajo se exploraron los fitoquímicos y los antibacterianos con actividad del alga *S. Polycystem* derivada de las algas marinas de género *Sargassum*. El alga marina se sometió a solventes etanólicos y metanólicos. El cribado preliminar de fitoquímicos mostró la presencia de taninos, polifenoles, saponinas, glucósidos cardíacos y quinonas. El análisis GC-MS reveló la presencia de un total de 16 metabolitos secundarios: 8 compuestos diferentes para cada extracción por solvente. Entre estos compuestos bioactivos, 3 compuestos (1, 2 bencenodicarboxílico-dibutiléster y 13, docosenamida de extracto etanólico, y 3,5-diaminodesoximetoxi de extracto metanólico, mostró afinidad de unión y capacidad para reaccionar con exotoxina-A de *Pseudomonas Aeruginosa*, una bacteria patógena común de peces y camarones. Los ensayos antibacterianos in vitro revelaron que tanto los extractos etanólico y metanólico de *S. Polycystem* poseían la capacidad de inhibir el crecimiento de *P. Aeruginosa*. Por lo tanto, la medicina acuícola podría prepararse con el alga *Sargassum Polycystem*.

### b) Género *Sargassum* en Guatemala

Guatemala forma parte de la segunda barrera de coral de mayor extensión a nivel mundial y cuenta con una gran riqueza de corales y otros invertebrados. Se caracterizó en Guatemala en el año 2018 las comunidades bentónicas de los arrecifes de coral de Quetzalito y Motagüilla dentro del Refugio de Vida Silvestre Punta de Manabique en el Caribe de Guatemala. La bióloga Hazel Araujo llevó a cabo 36 transectos “AGRRA bentos” y 8 transectos “AGRRA corales”. Se identificaron 13 especies de corales y 8 géneros de macroalgas carnosas. Las macroalgas representaron el 61% de los organismos contabilizados siendo las algas pardas las más frecuentes (*Dictyota sp*, *Sargassum sp*. y *Lobophora sp*.).



#### IV. JUSTIFICACIÓN

El principal objetivo de esta investigación es de carácter teórico, debido a la inquietud que surge de profundizar en la investigación computacional para el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos y encontrar así un tratamiento efectivo de la enfermedad provocada por Sars-Cov-2. Se busca trabajar con metabolitos secundarios, específicamente fuhaloles, los cuales son fáciles de extraer de la naturaleza para su posterior investigación y análisis *in vivo* dentro de un laboratorio y poder así validar lo investigado previamente mediante métodos computacionales como los que se realizarán en este trabajo. Por lo tanto, estos análisis computacionales se espera que ayuden a realizar un trabajo posterior en el laboratorio más efectivo y con mejores resultados, ya que mediante los métodos computacionales se logrará predecir el comportamiento de los fuhaloles en el cuerpo humano y el tipo de interacción de los fuhaloles con la proteína S “espiga” del Sars-Cov-2 y la proteína ACE2 del cuerpo humano, las cuales están implicadas en el proceso de replicación del virus tratado en cuestión; evitando así un posterior gasto innecesario de tiempo y recursos para este tipo de investigación multidisciplinaria con el objetivo del desarrollo de fármacos nuevos.

Los resultados que se esperan obtener en esta investigación servirán de enfoque para el inicio de una investigación multidisciplinaria con el objetivo del desarrollo de un fármaco eficaz, económicamente accesible y fácil de obtener en comparación con otros fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad del Sars-Cov-2 que no han logrado dar buenos resultados como el Remdesivir y Loponavir. Incluso la vacuna Pfizer utilizada actualmente para el tratamiento de la enfermedad provocada por el Sars-Cov-2, es un fármaco muy complejo y difícil de obtener dentro de un laboratorio ya que su fabricación requiere de tecnología sofisticada para realizar modificaciones biogénicas. Esta es una de las razones por las cuales la vacuna no ha sido fácil de fabricar en la industria de fármacos y muchos países en vías de desarrollo, como Guatemala, aún no han logrado tener acceso a esta vacuna. Sin embargo, los resultados de esta tesis ofrecerán una posibilidad de desarrollar un fármaco accesible para la producción de una vacuna eficaz para el tratamiento del Sars-Cov-2 y lograr dar apoyo médico a los países que más lo necesiten.

Los resultados de esta tesis brindarán información relevante sobre la actividad biológica de las algas marinas y las distintas características y utilidades de los fuhaloles ya que, como metabolitos secundarios, son relativamente nuevos y poco estudiados. Sin embargo, se ha

demostrado que tienen utilidad en varios campos de la medicina. Este estudio abriría un nuevo campo médico de aplicación de los fuhaloles para el tratamiento de enfermedades virales provocadas por los coronavirus. En Guatemala aún no existen estudios realizados con metabolitos secundarios de las algas pardas, así que esta investigación marcaría una línea nueva e interesante de investigación para estudios de bioactividad y desarrollo de fármacos.

Otro aspecto importante que le brinda relevancia a esta tesis es que los metabolitos secundarios y las dos proteínas estudiadas en esta investigación, fueron enviadas a un concurso a nivel mundial denominado “JEDI CHALLENGE” donde más de 100 grupos de todo el mundo concursaron enviando un listado de metabolitos secundarios y tres proteínas importantes para la realización de un docking “acoplamiento” computacional masivo con más de un millón de metabolitos y diferentes proteínas implicadas en la replicación del virus y determinar así un potencial fármaco para el tratamiento de Sars-Cov-2. Dentro de este concurso las moléculas y proteínas enviadas representando Guatemala, las cuales se trabajarán en esta tesis, quedaron seleccionadas dentro de las 20 mejores. (Ver anexo 2) Sin embargo, este trabajo busca mejorar la capacidad de interacción entre los fuhaloles y las proteínas mediante modificaciones computacionales de la estructura molecular de los metabolitos, con un enfoque químicamente factible, para la obtención de resultados aún más prometedores. Los resultados también brindarán información relevante sobre las proteínas importantes para ser atacadas por los fármacos y provocar la inhibición de la replicación viral de cualquier virus y el tratamiento de las enfermedades. Muy diferente de las bacterias y otros microorganismos, los virus utilizan la maquinaria biosintética de la célula para infectar. Debido a esta íntima relación con la célula huésped, se presentan menos blancos propios que permitan la acción selectiva de un fármaco que pueda combatir el virus. Es por eso que, a partir del exhaustivo estudio de los mecanismos de replicación viral y el reconocimiento de pasos exclusivos de estos agentes, los fármacos antivirales han adquirido gran desarrollo. (E.A, M.V, D, & R, 2006)

## V. OBJETIVOS

### 1. General:

Diseñar un potencial fármaco antiviral a partir de florotaninos, específicamente del estudio los siguientes fuhaloles: deshydroxytetrafuhalol-A, tetrafuhalol-A, pentafuhalol-A, hexafuhalol-A, heptafuhalol-A, octafuhalol-A, nonafuhalol-A y undecafuhalol-A, provenientes del alga parda *Sargassum Spinuligerum*; para el tratamiento de la neumonía atípica provocada por el virus SARS-CoV-2, utilizando métodos asistidos por computadora.

### 2. Específicos:

- Determinar la energía mínima de interacción entre los fuhaloles: deshydroxytetrafuhalol-A, tetrafuhalol-A, pentafuhalol-A, hexafuhalol-A, heptafuhalol-A, octafuhalol-A, nonafuhalol-A and undecafuhalol-A, y las proteínas involucradas en la fase inicial de replicación del virus: Espiga glucoprotéica (S) del virus y la ACE-2 de la célula huésped receptora.
- Editar la estructura molecular de los fuhaloles seleccionados para disminuir la energía de enlace con las dos proteínas estudiadas.
- Comparar la energía de enlace con las proteínas estudiadas de las moléculas editadas y sin editar.
- Analizar las propiedades ADME y toxicológicas de las proteínas editadas, para escoger la mejor candidata a fármaco antiviral.
- Visualizar la interacción molecular fármaco-proteína para ambas proteínas estudiadas.
- Comparar la efectividad, mediante análisis de la energía de interacción, entre el fármaco potencial identificado en el estudio y diferentes fármacos que han sido candidatos para el tratamiento de Sars-Cov-2, como: Hidroxicloroquina, Remdesivir y Loponavir.

## VI. HIPÓTESIS

Los florotaninos, específicamente los fuhaloles, provenientes del alga parda *Sargassum Spinuligerum* representan potencial fármaco antiviral para el tratamiento de la neumonía atípica causada por SARS-CoV-2; debido a la baja energía de interacción que presentan en comparación con otros fármacos antivirales con los que se han realizado estudios previos como Hidroxicloroquina, Remdesivir y Loponavir.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Universo

Fuhaloles del alga parda *Sargassum Spinuligerum*

### 2. Población de muestra

Tetrafuhalol-A, Pentafuhalol-A, Hexafuhalol-A, Heptafuhalol-A, Octafuhalol-A, Nonafuhalol-A y Undecafuhalol-A.

### 3. Materiales y Equipo

- Hardware dos computadoras con 8 procesadores AMD FX(TM)- 8350 *Eight-core*.
- AutodockVina
- PyMol.
- Avogadro
- SwissViewer
- SwissADME
- OpenBabel
- Autodocktools

### 4. Procedimiento

- Obtención mediante Protein Data Bank de las dos proteínas: ACE2 (Enzima convertidora de angiotensina II) y Proteína S (Espiga glucoprotéica).
- Limpieza de residuos proteicos, optimización energética y preparación para apreciación visual de las dos proteínas a estudiar, utilizando SwissViewer.

- Diseño estructural de los fuhaloles: deshydroxytetrafuhalol-A, tetrafuhalol-A, pentafuhalol-A, hexafuhalol-A, heptafuhalol-A, octafuhalol-A, nonafuhalol-A and undecafuhalol-A, mediante el uso de Avogadro.
- Optimización energética de los fuhaloles estudiados mediante el uso de Avogadro.
- Identificación y caracterización del sitio de unión entre las dos proteínas, mediante el análisis y visualización estructural de las proteínas ligadas entre sí, reportadas en protein data bank. Utilizando el programa PyMol.
- Establecimiento de coordenadas del sitio activo donde se enlaza la ACE2. Mediante el uso del programa Autodocktools.
- Establecimiento de coordenadas del sitio activo donde se enlaza la proteína S. Mediante el uso del programa Autodocktools.
- Acoplamiento molecular múltiple (docking molecular) con los fuhaloles estudiados y la ACE2. Utilizando AutodockVina.
- Acoplamiento molecular múltiple (docking molecular) con los fuhaloles estudiados y la proteína S. Utilizando AutodockVina.
- Edición in silico estructural de los fuhaloles estudiados. Mediante el uso de Avogadro.
- Acoplamiento molecular múltiple (docking molecular) con los fuhaloles editados y la ACE2. Utilizando AutodockVina.
- Acoplamiento molecular múltiple (docking molecular) con los fuhaloles editados y la proteína S. Utilizando AutodockVina.
- Comparación de los resultados de los acoplamientos de las moléculas editadas y sin editar, con el fin de seleccionar las moléculas candidatas para fármaco antirival del SARS-CoV-2.
- Cálculo de descriptores fisicoquímicos: Propiedades ADME y grado toxicológico. Aplicando la regla de Lipinski a los compuestos bioactivos candidatos, mediante el uso de SwissADME.
- Visualización de la interacción molecular de los compuestos bioactivos candidatos con menor toxicidad y las dos proteínas estudiadas. Para esto será necesario determinar los enlaces de los compuestos bioactivos con las proteínas y determinar las enzimas de enlace involucradas. Para este proceso se utilizará el programa PyMoL.
- Comparar la efectividad, mediante análisis de la energía de enlace, entre el fármaco potencial identificado en el estudio y diferentes fármacos que han sido candidatos para el tratamiento de Sars-Cov-2, como: Hidroxicloroquina, Remdesivir y Loponavir.

#### 4. Diseño de Investigación

Se trata de una investigación descriptiva con muestreo por conveniencia, los resultados obtenidos proporcionarán información cualitativa acerca de la aplicabilidad de las moléculas de estudio, mediante cálculos computacionales.

Se realizará la simulación computacional de la dinámica de interacción de compuestos derivados del fuhalol: deshydroxytetrafuhalol-A, tetrafuhalol-A, pentafuhalol-A, hexafuhalol-A, heptafuhalol-A, octafuhalol-A, nonafuhalol-A and undecafuhalol-A, provenientes del alga parda *Sargassum Spinuligerum* y dos proteínas involucradas en la fase inicial de la replicación del virus SARS-CoV-2. Se realizarán ediciones *in silico* de los derivados de fuhalol para mejorar la dinámica de interacción con las dos proteínas y aumentar el potencial antiviral de las moléculas. El análisis de la información obtenida proporcionará información cualitativa acerca del potencial antiviral de las moléculas derivadas de fuhalol para seleccionar una molécula candidata a fármaco para el tratamiento de la neumonía atípica causada por el virus SARS-CoV-2. La molécula seleccionada como candidata potencial a fármaco se comparará su efectividad, mediante el análisis de las energías de interacción, contra distintos fármacos que han sido candidatos a potencial fármaco contra Sars-CoV-2 como Hidroxicloroquina, Remdesivir y Loponavir.

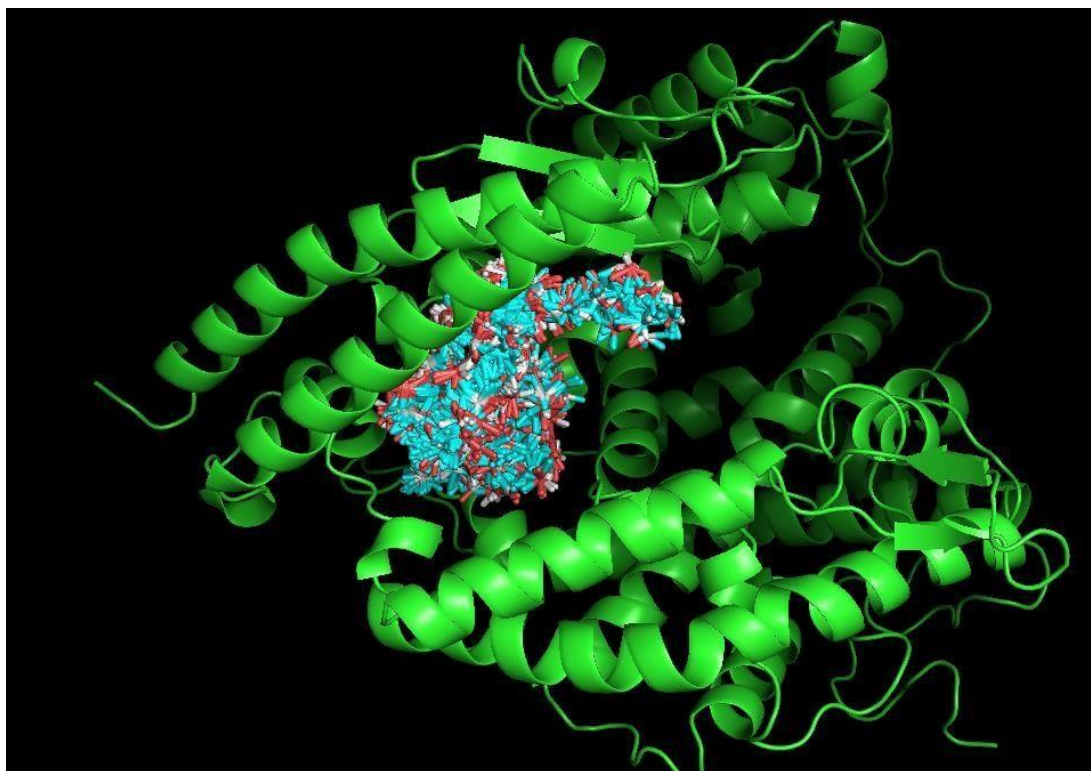
Los resultados que se esperan obtener en esta investigación son la obtención de un fármaco potencial para el tratamiento de coronavirus, luego de que se hayan evaluado y modificado los fuhaloles estudiados, para incrementar la capacidad de acción contra el virus; también se busca comparar la efectividad de la molécula candidata contra los fármacos mencionados con anterioridad para verificar y confirmar la eficacia de la molécula obtenida en este estudio.

## VIII. RESULTADOS

A continuación, se observan los resultados del trabajo de tesis lo cuales se conforman en primer lugar por la visualización en 3D de la interacción química entre los fuhaloles estudiados y las dos proteínas de referencia, ACE2 y Spike; luego se observan los sitios activos para ambas proteínas y seguido de eso se muestran tablas con los valores de energía de enlace obtenidos a partir de los acoplamiento moleculares realizados. Luego se observa la interacción cercana del candidato a fármaco seleccionado y las dos proteínas, así como también se observa la estructura en 3D del fuhalol con mayor potencial antiviral seleccionado. Por último, se observan los resultados del estudio de las propiedades toxicológicas y propiedades ADME de dicha molécula seleccionada para tener un mayor contexto de la capacidad de esta molécula de funcionar como fármaco.

Se observaron los acoplamiento moleculares de las moléculas seleccionadas para el estudio y las dos proteínas importantes en la replicación del virus. En la figura 1 se muestra el acoplamiento molecular realizado, con los fuhaloles de referencia, y la proteína humana ACE2 y se observa como todas se ubican en el mismo lugar.

**Figura 1.** Acoplamiento molecular de todos los fuhaloles de referencia: Tetrafuhalol-A, Pentafuhalol-A, Hexafuhalol-A, Heptafuhalol-A, Octafuhalol-A, Nonafuhalol-A y Undecafuhalol-A, con la proteína humana ACE2 todos juntos en presentación de racimo de uvas, con el objetivo de identificar el sitio activo de definir el sitio activo de la molécula posteriormente.

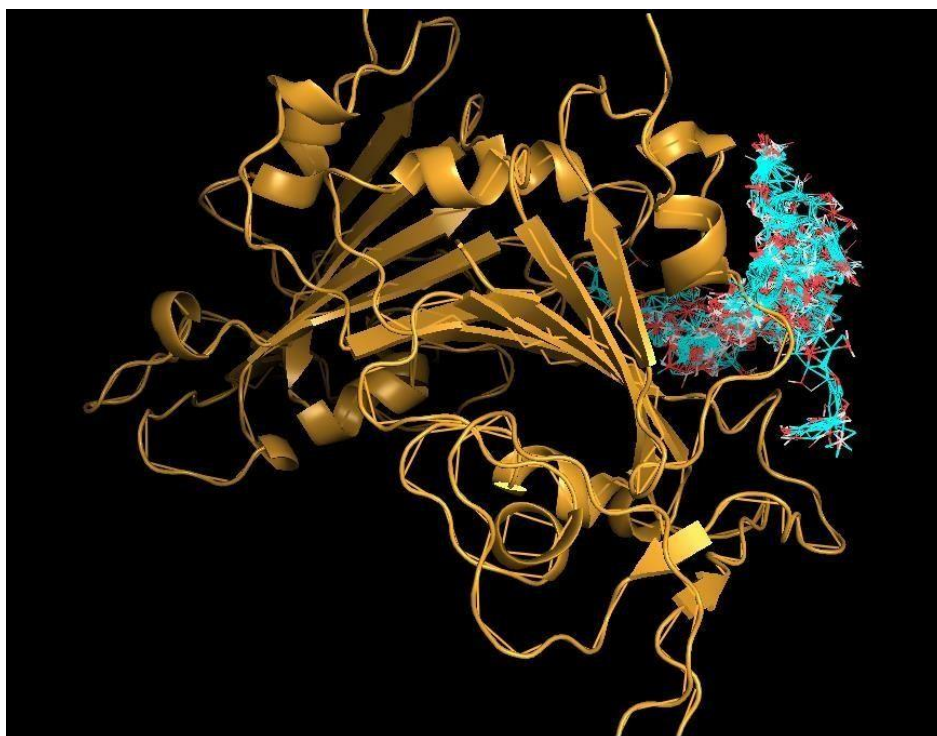


Fuente: Imagen generada utilizando el programa PyMOL (Ver parámetros de acoplamiento en anexos)



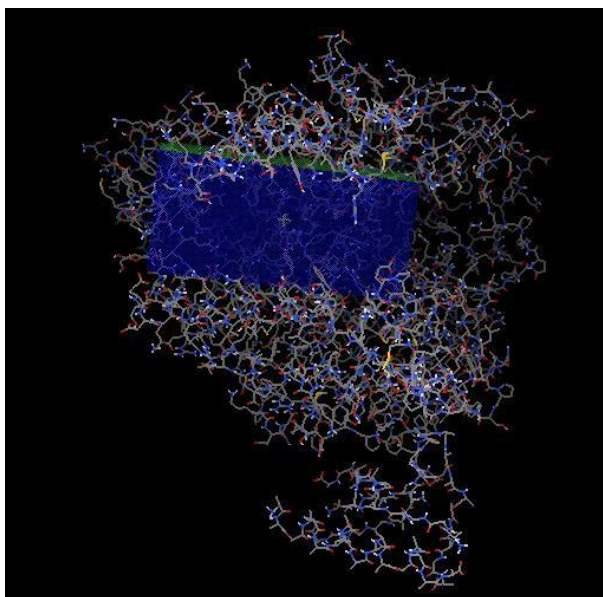
En la figura 2 se muestra el acoplamiento molecular realizado, con los fuhaloles de referencia, y la sección proteica de unión de la proteína S del Sars-CoV2 se observa como todas se ubican en el mismo lugar.

**Figura 2.** Acoplamiento molecular de todos los fuhaloles de referencia: Tetrafuhalol-A, Pentafuhalol-A, Hexafuhalol-A, Heptafuhalol-A, Octafuhalol-A, Nonafuhalol-A y Undecafuhalol-A, con la proteína S de Sars-CoV- 2 todos juntos en presentación de racimo de uvas, con el objetivo de identificar el sitio activo de definir el sitio activo de la molécula posteriormente.



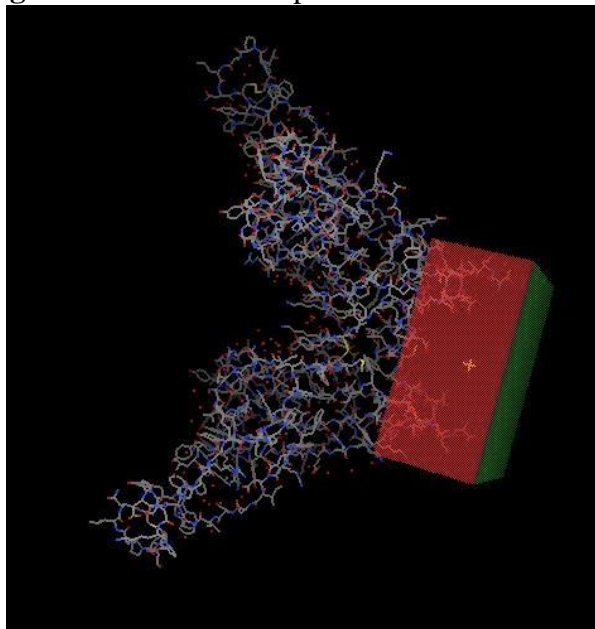
Fuente: Imagen generada utilizando el programa PyMOL(Ver parámetros de acoplamiento en anexos)

Luego de observar los sitios activos de las proteínas, es decir el área de la proteína donde interaccionan las moléculas seleccionadas. Se procede a delimitar el área de trabajo, mediante procesos computacionales, para realizar acoplamientos moleculares más específicos y obtener resultados más sensibles posteriormente. A continuación, se ilustra en la figura 3, dentro del recuadro, la ubicación del sitio activo en la proteína humana ACE2.

**Figura 3** sitio activo de ACE2

Fuente: Estructura obtenida de la base de datos de Protein Data Bank y optimizada en AutoDock tools

En la figura 4, dentro del recuadro, se observa la ubicación del sitio activo en el área de unión de la proteína S del Sars-CoV-2

**Figura 4** sitio activo de proteína S de Sars-CoV-2

Fuente: Estructura obtenida de la base de datos de Protein Data Bank y optimizada en AutoDock tools

En la tabla 1, se muestra las energías de enlace obtenidas del acoplamiento molecular de los fuhaloles de referencia con las dos proteínas receptoras ACE2 y S (Spike) de Sars-CoV-2, ordenadas por orden de tamaño de molecular del fármaco, desde el más pequeño hasta el más grande. Siendo una energía más negativa la deseada para formar un enlace más estable.

**Tabla 1.** Energías de enlace del acoplamiento molecular de los fuhaloles de referencia, con las dos proteínas objetivo ACE2 y S (Spike)

No.	Fármaco (FUHALOL)	Proteína Receptora	
		ACE2	SPIKE
		$\Delta G$ Estimado (kcal/mol)	$\Delta G$ Estimado (kcal/mol)
1	Dehydroxytetrafuhalol A	-9.09	-8.12
2	Tetrafuhalol A	-9.59	-8.38
3	Pentafuhalol A	-10.94	-8.68
4	Hexafuhalol A	-10.47	-9.27
5	Heptafuhalol A	-11.06	-9.85
6	Octafuhalol A	-11.58	-10.11
7	Nonafuhalol A	-12.04	-10.45
8	Undecafuhalol A	-13.06	-11.33

Fuente: Datos obtenidos utilizando el programa AutoDockVina

Luego de observados estos resultados, se realizó una modificación estructural de las nueve moléculas, con el objetivo de mejorar los resultados de acoplamiento molecular. En la tabla 2, se muestra las energías de enlace ( $\Delta G$ ) obtenidas del acoplamiento molecular de los fuhaloles de referencia modificados, mediante la acetilación de los alcoholes, con las dos proteínas receptoras ACE2 y S (Spike) de Sars-CoV-2, ordenadas por orden de tamaño de molecular del fármaco, desde el más pequeño hasta el más grande. Siendo una energía más negativa la deseada para formar un enlace más estable.

**Tabla 2.** Energías de enlace del acoplamiento molecular de los fuhaloles de referencia, modificados, mediante la acetilación de los alcoholes, con las dos proteínas objetivo ACE2 y S (Spike)

No.	Fármaco (FUHALOL ACETILADO)	Proteína Receptora	
		ACE2	SPIKE
		$\Delta G$ Estimado (kcal/mol)	$\Delta G$ Estimado (kcal/mol)
1	Dehydroxytetrafuhalol A decaacetilado	-9.69	-8.89
2	Tetrafuhalol A undecaacetilado	-10.19	-9.15
3	Pentafuhalol A oltridecaacetilado	-11.54	-9.45
4	Hexafuhalol A hexadecaacetilado	-11.07	-10.04
5	Heptafuhalol A octadecaacetilado	-11.66	-10.62
6	Octafuhalol A eicosaacetilado	-12.18	-10.88
7	Nonafuhalol A tricosaacetilado	-12.64	-11.22
8	Undecafuhalol A octacosaacetilado	-13.66	-12.1

Fuente: Datos obtenidos utilizando el programa AutoDockVina

Con el objetivo de comparar los resultados de acoplamiento molecular de las moléculas seleccionadas versus tres fármacos utilizados con anterioridad para el tratamiento del coronavirus; para poder demostrar que los resultados con los fuhaloles de referencia tienen mejor posibilidad de ser un fármaco ideal para el tratamiento del virus. En la tabla 3, se muestra las energías de enlace ( $^{\circ}E$ ) obtenidas del acoplamiento molecular de tres fármacos utilizados con anterioridad para tratar de combatir la enfermedad causada por el coronavirus, con las dos proteínas receptoras ACE2 y S (Spike) de Sars-CoV-2. Siendo una energía más negativa la deseada para formar un enlace más estable.

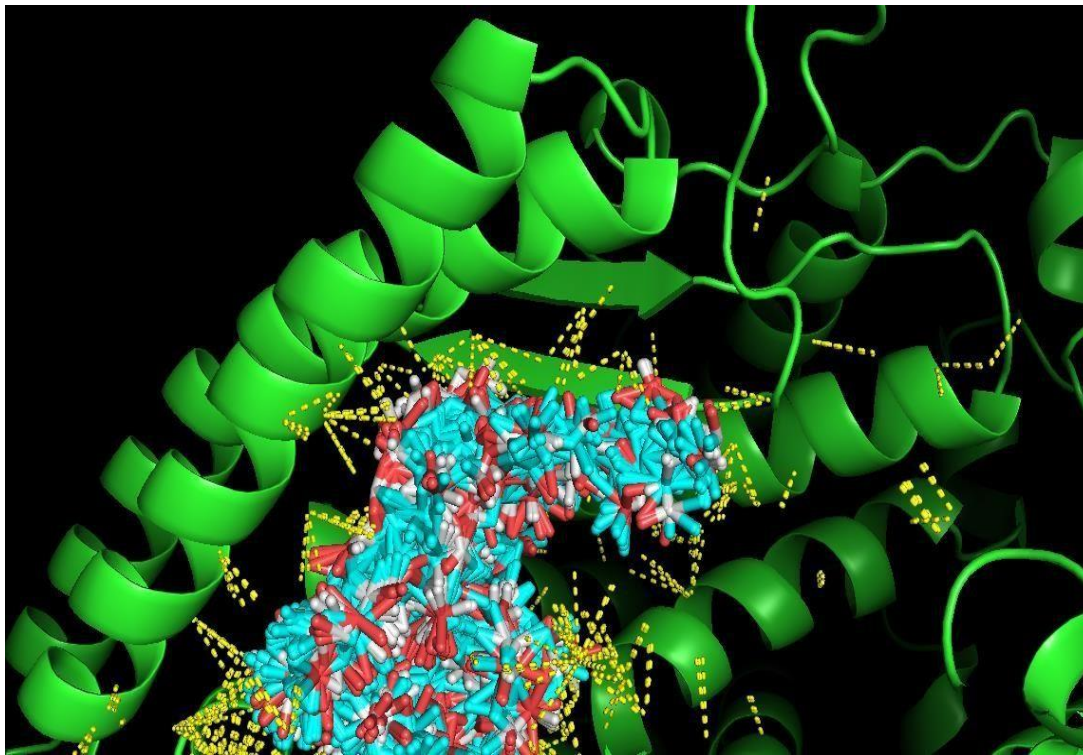
**Tabla 3.** Energías de enlace del acoplamiento molecular de tres fármacos utilizados con anterioridad para tratar de combatir la enfermedad causada por el coronavirus, con las dos proteínas objetivo ACE2 y S (Spike)

No.	Fármaco	Proteína Receptora	
		ACE2	SPIKE
		$\Delta G$ Estimado (kcal/mol)	$\Delta G$ Estimado (kcal/mol)
1	Hidroxicloroquina	-7.66	-7.56
2	Lopinavir	-9.13	-8.56
3	Remdesivir	-9.7	-9.53

Fuente: Datos obtenidos utilizando el programa AutoDockVina

Es importante observar detalladamente la interacción química de las moléculas estudiadas y las dos proteínas. La figura 5 muestra las interacciones moleculares por formación de puentes de hidrógeno, de Undecafuhalol A octacosaacetilado, denominado UFAO para fines prácticos, y la proteína ACE2. Este fármaco es uno de los mejores candidatos debido a su baja energía de interacción con las proteínas receptoras. Se pueden observar todas las posiciones que puede ocupar el fármaco al interactuar con la proteína, siendo una simulación más realista, ya que en la vida real esta molécula inhibiría a la proteína en todas las posiciones posibles.

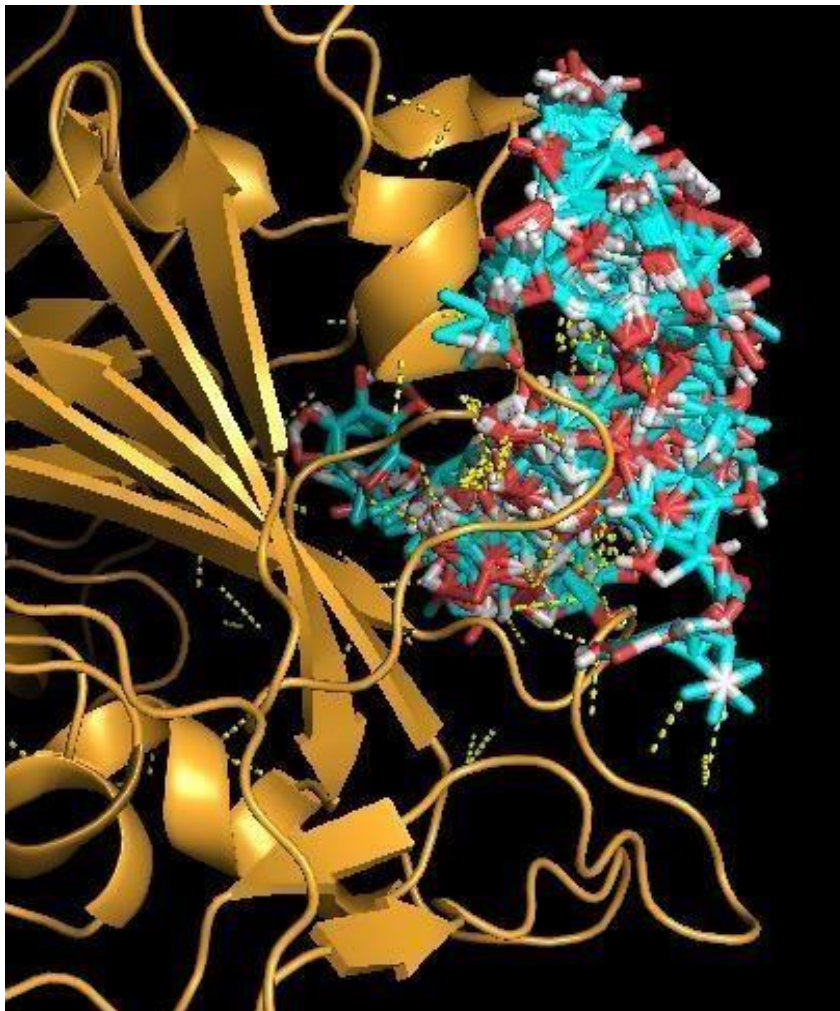
**Figura 5.** Interacciones de UFAO y la proteína ACE2. Se muestran todas las posibles posiciones de la misma molécula al interactuar con la proteína.



Fuente: Imagen generada con el programa de PyMOL.

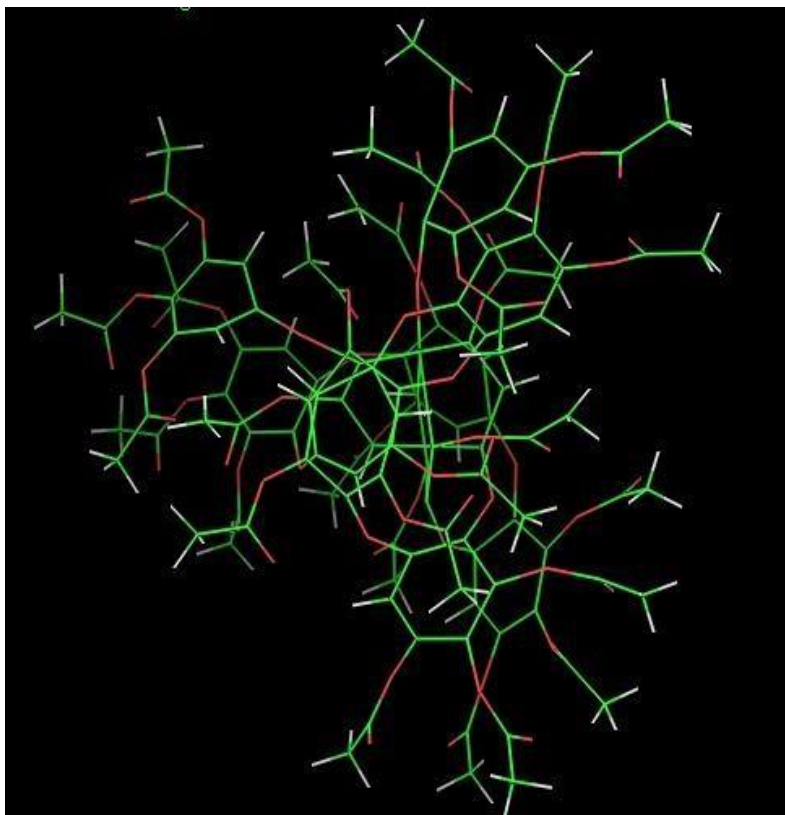
La figura 6 muestra las interacciones moleculares por formación de puentes de hidrógeno, de UFAO y la proteína S de Sars-CoV-2. Este fármaco es uno de los mejores candidatos debido a su baja energía de interacción con las proteínas receptoras. Se pueden observar todas las posiciones que puede ocupar el fármaco al interactuar con la proteína, siendo una simulación más realista.

**Figura 6.** Interacciones de Undecafuhalol A octacosaacetilado y la proteína S de Sars-CoV-2. Se muestran todas las posibles posiciones de la misma molécula al interactuar con la proteína



Fuente: Imagen generada con el programa de PyMOL

La figura 7 muestra la molécula seleccionada como mejor candidato, resultante del diseño de novo, UFAO. Dicha molécula ofrece teóricamente una potencial actividad antiviral al inhibir la proteína ACE2 receptora del coronavirus y la proteína S del virus en cuestión, la cual es la que se une a la proteína ACE2 para infectar. Esta molécula representa mejores posibilidades como fármaco antiviral que los fármacos utilizados anteriormente para el tratamiento de la neumonía causada por Sars-CoV-2, los cuales son la hidroxiclороquina, Lopinavir y Remdesivir, ya que presenta la energía de enlace más negativa en el sitio farmacológico de ambas proteínas.

**Figura 7.** Estructura en 3D de UFAO

Fuente: Estructura química resultante del diseño de novo, generada con el programa PyMOL.

Luego de seleccionado el fármaco candidato es importante evaluar in silico, las propiedades toxicológicas y las propiedades ADME de dicha molécula. Para predecir el comportamiento del fármaco dentro del cuerpo humano. En la gráfica 1 se muestran las características fisicoquímicas del candidato a fármaco antiviral contra Sars-CoV-2. Las cuales son la flexibilidad, el tamaño, las insaturaciones, la insolubilidad, la polaridad y la lipofilidad.



**Gráfica 1** Características Físicoquímicas del Candidato a Fármaco Antiviral.

Se puede observar que el fármaco seleccionado, UFAO, presenta bastante polaridad y un gran tamaño molecular lo que le confiere poca solubilidad en agua, sin embargo, es una molécula bastante flexible con lipofilicidad adecuada y número de insaturaciones adecuadas, ya que tocan el límite del rango permitido marcado de color rojo, mientras que los demás parámetros salen de ese rango.



Fuente: Gráfica generada con el programa SwissADME(Ver parámetros para la obtención en anexos)

En la tabla 4, se muestra la predicción de la similitud con las drogas (Druglikeness) y el análisis ADMET in-silico, del fármaco candidato con potencial antiviral, UFAO, utilizando el servidor web suizo ADME.

En la tabla 4 se determina la lipofilicidad, que hace referencia a la capacidad de la molécula de romper las membranas celulares y moverse dentro del cuerpo, la solubilidad que demuestra la capacidad de la molécula de ser absorbida por el cuerpo, la farmacocinética demuestra la toxicidad del fármaco dentro del sistema, druglikeness hace referencia a la capacidad de la molécula de cumplir con los requisitos de calidad de un medicamento y la química medicinal demuestra cómo interacciona la molécula en el cuerpo y qué tan fácil puede ser sintetizarla en un laboratorio para ser producida de forma industrial.

**Tabla 4.** Predicción de la Similitud con las Drogas (Druglikeness) y el análisis ADMET in-silico, del Fármaco Candidato con Potencial Antiviral.

Lipofilicidad	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	7.69
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	5.60
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	9.45
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	4.51
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	8.86
Registro de consenso $P_{o/w}$	7.22
Solubilidad	
Log S (ESOL)	-9,95
Solubilidad	1,66e-07 mg / ml; 1,13e-10 mol / l
Clase	Poco soluble
Registro S (Ali)	-15,17
Solubilidad	9,96e-13 mg / ml; 6,79e-16 mol / l
Clase	Insoluble
Registro S (SILICOS-IT)	-13.05
Solubilidad	1,32e-10 mg / ml; 8,97e-14 mol / l
Clase	Insoluble
Farmacocinética	
Absorción GI	Bajo
Permeante BBB	No
Sustrato de gp-p	Sí
Inhibidor de CYP1A2	No
Inhibidor de CYP2C19	No
Inhibidor de CYP2C9	No
Inhibidor de CYP2D6	No
Inhibidor de CYP3A4	No
Log $K_p$ (permeabilidad cutánea)	-11,27 cm / s
Druglikeness	
Lipinski	No; 3 violaciones: MW> 500, MLOGP> 4.15, NorO> 10
Ghose	No; 4 violaciones: MW> 480, WLOGP> 5.6, MR> 130, #atoms> 70
Veber	No; 2 violaciones: Rotores> 10, TPSA> 140
Egan	No; 2 violaciones: WLOGP> 5.88, TPSA> 131.6
Muegge	No; 5 violaciones: MW> 600, XLOGP3> 5, TPSA> 150, Rotores> 15, H-acc> 10
Puntuación de biodisponibilidad	0,17
Química medicinal	
ESFUERZOS	0 alerta
Brenk	1 alerta: éster_fenol
Accesibilidad sintética	7,90

Fuente: Datos obtenidos con el programa SwissADME(Ver parámetros para la obtención en anexos)

## IX. DISCUSIÓN

Para poder realizar acoplamiento con valores más finos y sensibles, es necesario determinar las coordenadas del área de la proteína, donde el fármaco probablemente atacaría. Por lo cual se realiza un primer acoplamiento exploratorio para observar el comportamiento de estas interacciones como se puede observar en la figura 4 donde se observan los fuhaloles de referencia interaccionando con la proteína humana ACE2 y de igual manera se observa la figura 5 donde se observan estos fuhaloles interaccionando con la proteína S del Sars-CoV-2. Luego de eso se puede delimitar más fácilmente el área de acoplamiento para obtener mejores resultados, el área de acoplamiento de cada proteína se obtiene con programas específicos, en este caso se utilizó AutoDock tools como se observa en las figuras 6 y 7.

El área de acoplamiento de la proteína, biológicamente se denomina como el sitio activo. En biología, el sitio activo es la región de una enzima donde las moléculas de sustrato se unen y experimentan una reacción química. El sitio activo consta de residuos de aminoácidos que forman enlaces temporales con el sustrato (sitio de unión) y residuos que catalizan una reacción de ese sustrato (sitio catalítico). Aunque el sitio activo ocupa sólo ~ 10-20% del volumen de una enzima, es la parte más importante ya que cataliza directamente la reacción química. (Devlin, 2015)

Los resultados de los acoplamiento moleculares de los fuhaloles de referencia dentro de los sitios activos de cada proteína se muestran en la tabla 1 y se puede observar que mientras mayor es el tamaño de la molécula menor energía de interacción con la proteína presenta, es decir mejores resultados. Ya que una menor energía de interacción representa una mayor afinidad química entre el fármaco y la proteína, lo cual es determinante para el desarrollo de fármacos ya que es un buen paso para asegurar la inhibición de una proteína por parte de un fármaco. Un inhibidor enzimático es una molécula que se une a una enzima y disminuye su actividad. Esta unión puede ser reversible, la más común en el caso de fármacos, o irreversible, que suele ser por xenobióticos de alta capacidad tóxica como lo son muchos pesticidas y sustancias químicas de alta reactividad.

Como se explica anteriormente en este trabajo se busca inhibir las proteínas ACE2 y S de Sars-CoV-2 para evitar la replicación viral dentro de la célula huésped humana; por lo que es interesante observar que los fuhaloles de mayor tamaño presentan muy buenos resultados como posibles inhibidores de las dos proteínas estudiadas, incluso presentan resultados bastante similares entre ambas proteínas. Lo cual podría ser beneficioso para el tratamiento de esta enfermedad ya que el fármaco candidato tendría el potencial de inhibir de igual manera a las dos proteínas encargadas de la replicación celular del virus. Siendo el Undecafuhalol A la molécula con mejor resultado con valores de energía de enlace con la ACE2 de -13.06 Kcal/mol y valores de energía de enlace con la proteína S de Sars-CoV-2 de -12.81 kcal/mol y -11.33 kcal/mol.

Así mismo se puede observar en la tabla 2 los resultados de los valores de energía de interacción obtenidos del acoplamiento de los fuhaloles de referencia los cuales fueron previamente sometidos a una modificación estructural mediante la acetilación de todos los alcoholes de las estructuras; dichas moléculas modificadas presentaron aún mejores resultados al acoplarlos con las dos proteínas estudiadas. Siendo el Undecafuhalol A octacosacetilado, denominado UFAO, la molécula con mejor resultado con valores de energía de enlace con la ACE2 de -13.66 Kcal/mol y valores de energía de enlace con la proteína S de Sars-CoV-2 de -12.1 kcal/mol.

La acetilación de los fuhaloles de referencia se realizó in silico y sirve para hacer simulaciones computacionales de reacciones químicas, cambiando los grupos funcionales de las moléculas. Es importante que al realizar estas modificaciones se tengan conocimientos sobre química orgánica para realizar modificaciones químicamente factibles en la vida real. En este caso la acetilación de los alcoholes es una reacción muy común en química orgánica y relativamente fácil de hacer. Además, existe un estudio donde ya se ha realizado una acetilación de fuhaloles en el laboratorio, ya que es importante proteger los grupos alcoholes puesto que son bastante reactivos con otros medios. La acetilación de alcoholes también es una reacción para proteger este tipo de grupos funcionales bastante inestables. (Karl Wegner y Michael, 1994)

Otros resultados de acoplamiento importantes para este trabajo, son los valores de energía de interacción de tres fármacos utilizados al inicio de la pandemia para el tratamiento de Sars-CoV-2, Hidróxicloroquina, Lopinavir y Remdesivir, los cuales dieron malos resultados en su momento. Esto se puede explicar bastante bien si se observan los valores de energía de interacción con las dos proteínas estudiadas, los cuales son bastante más altos en comparación con el resultado de los fuhaloles de mayor tamaño. Por lo que se puede concluir que estas moléculas nunca fueron un potencial fármaco inhibidor para estas proteínas y por ende malos candidatos a fármacos para el tratamiento de la neumonía atípica provocada por el coronavirus. Esto es debido a que al evitar la propagación de virus dentro del organismo disminuye por consiguiente los efectos secundarios que provoca en el cuerpo humano, en este caso neumonías, ya que el virus que causa COVID-19 se instala en múltiples áreas pequeñas del pulmón. Luego secuestra las propias células inmunes de los pulmones y las usa para propagarse por el pulmón durante un período de muchos días o incluso semanas, como si se tratase de múltiples incendios forestales que se extienden por un bosque. A medida que la infección se mueve lentamente a través del pulmón, deja daño a su paso y alimenta continuamente la fiebre, la presión arterial baja y el daño a los riñones, el cerebro, el corazón y otros órganos en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, al evitar la replicación del virus se evitarían los efectos secundarios descritos. (ConSalud, 2021) Es importante recalcar que la proteína ACE2 receptora del virus ya que esta se encuentra localizada altamente en el corazón, testículos, riñones y pulmones y se vierte en el plasma. (Pulido, 2021)

El candidato a fármaco seleccionado fue el Undecafuhalol A octacosacetilado, UFAO, debido a que tiene el puenteo más bajo con la interacción de la proteína ACE2, el cual es un resultado de -13.66 Kcal/mol. Se puede observar que la figura 8 y 9 la interacción de la molécula seleccionada con ambas proteínas estudiadas, dichas interacciones son formaciones de puentes de hidrógeno lo cual es un resultado razonable ya que los fuhaloles son un tipo de florotaninos con anillos aromáticos sustituidos completamente por alcoholes y en el caso del UFAO es un fuhalol químicamente modificado donde en lugar de un alcohol se encuentra un grupo acetilo el cual tiene mayor cantidad de oxígenos dentro de la estructura y por consiguiente mayor probabilidad de formar puentes de hidrógeno, ya que los puentes de hidrógeno se forman favorablemente de grupos con oxígeno y nitrógeno como las aminas, cetonas y alcoholes. El enlace de hidrógeno es de enorme importancia en los procesos bioquímicos, especialmente el enlace N-H---N (y N-H---O) que permite la formación de proteínas complejas. La vida sería imposible sin este tipo de vínculo.

La comprensión de la importancia de los enlaces de hidrógeno para la organización estructural de las macromoléculas biológicas se produjo mucho antes de que la determinación a resolución atómica de las estructuras de proteínas y ácidos nucleicos fuera posible mediante los métodos de cristalografía de rayos X. (G.A & W, 1994)

Otro aspecto importante es el gran tamaño de la molécula candidata, como se observa en la figura 10, ya que abarca más espacio superficial alrededor de ambas proteínas y forma mayor cantidad de puentes de hidrógeno con las proteínas, aumentando así su capacidad de inhibir las mismas.

Luego de descubrir una molécula con buen potencial para inhibir las proteínas de interés, basándose a el valor de energía de interacción entre la molécula y dichas proteínas, se busca identificar si esta molécula es un potencial fármaco para el consumo humano, mediante el análisis profundo las propiedades ADME de la molécula.

Los resultados *in silico* de estos estudios se pueden observar en la tabla 4. Con el fin de estimar la capacidad de esta molécula para ingresar y distribuirse en el organismo, atravesando membranas biológicas y así, poder desencadenar los efectos biológicos descriptos, se determinó el log P (expresión logarítmica de la lipofilicidad). En la tabla 4 en la sección de lipofilicidad el resultado consensuado de P o/w es de 7.22, basándose en diferentes parámetros de predicción de la lipofilicidad de la molécula. Este valor predice que la molécula altamente permeable. Por el contrario, los compuestos que actúan a nivel local, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal, tales como cimetidina y ranitidina (antiácidos), muestran valores bajos de LogP (0,35), lo cual también se refleja en la baja permeabilidad a nivel de las membranas biológicas que presentan. Por lo tanto, la molécula candidata demostrando una alta capacidad para atravesar membranas biológicas y alcanzar su sitio de acción. (Roca, 2003)

Dentro de la misma tabla en la sección de solubilidad, se define a la molécula candidata como poco insoluble o insoluble, la baja solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos es una limitación para el transporte y la absorción oral, por lo tanto, presentan una baja biodisponibilidad. Sin embargo, es una característica que puede ser trabajada químicamente y mejorar la capacidad del fármaco de ingresar al cuerpo. Por ejemplo, haciendo uso de cocristales, los cuales aumentan la capacidad de solubilidad de un fármaco. (López, 2015)

En la sección de farmacocinética se observa que la molécula candidata tiene un bajo valor de absorción GI (gastrointestinal) o sea que no es tan fácilmente absorbido por el intestino. Normalmente, el estómago es el primer órgano en el que se produce un contacto estrecho entre un fármaco administrado por vía oral y líquidos gastrointestinales. También se observa que no traspasa la barrera La Barrera Hemato-Encefálica (BHE) significa que no afecta el sistema nervioso. (J.M & J, 1992) Así como también que es un sustrato de La P-gp es una glucoproteína muy importante en la membrana celular ya que expulsa gran cantidad de sustancias al exterior de la célula. Es decir que el fármaco no se acumularía dentro del organismo, si no que sería expulsado eventualmente. (Lemahieu, 2005) Se observa también que la molécula no inhibe ningún citocromo importante para el funcionamiento del organismo y tampoco es fácilmente absorbido por la piel.

En la sección denominada “druglikeness” para determinar su similitud con las drogas. Se puede observar que la molécula candidata comete algunas violaciones a distintos parámetros de calidad de un fármaco, se observan 3 violaciones para las reglas de Lipinski y otras tres violaciones para varias reglas similares. Dichas violaciones se basan en general al gran tamaño de la molécula, que no la hace buena candidata, lo que provoca una mala solubilidad dentro del cuerpo, como se observa en la gráfica 1, donde muchos valores importantes se encuentran fuera de rango. Al no cumplir estas reglas, se puede suponer que este fármaco no es recomendable su administración oral. (Antonio, Cristina, & Jesús, 2003) Sin embargo, existen varios medicamentos hoy en día que no cumplen con las reglas para calificar a un buen fármaco, como

por ejemplo, la morfina. Por consiguiente, esta molécula tiene presenta una baja biodisponibilidad dentro del organismo, ya que es expulsada rápidamente por el mismo y podría no llegar a actuar como se espera dentro del cuerpo humano. (Antonio, Cristina, & Jesús, 2003)

En la última sección de la tabla 4 donde se analiza la química medicinal de la molécula, se observa que no representa ningún esfuerzo la molécula, es decir que no tiene potenciales componentes que puedan interferir en la acción del fármaco en estudio. También se observa en el resultado denominado “Brenk” que significa rotura, hace referencia a alguna fracción de la molécula estudiada que pueda ser toxica para el organismo, en este caso la formación de un éster fenol puede ser dañino para el ser humano. Sin embargo, esto es normal al analizar a profundidad las estructuras de los medicamentos que se utilizan en la actualidad. Por último, se observa la accesibilidad sintética de la molécula el cual brinda un resultado de 7.90 lo que significa que esta molécula es difícil de sintetizar dentro de un laboratorio, ya que un resultado de 1 significa que el fármaco es fácil de sintetizar y 10 que es muy complicado, es decir que requiere de muchos pasos de síntesis para lograr obtener el producto final y no sería factible de producir sintéticamente, debido al gran tamaño de la molécula.

## X. CONCLUSIONES

1. La acetilación alcohólica in silico de los fuhaloles mejoró significativamente los resultados de acoplamiento con las dos proteínas: S de Sars-CoV-2 y la proteína humana ACE2.
2. El candidato a fármaco seleccionado fue el Undecafuhalol A octacosacetato, denominado UFAO, para fines prácticos, debido a que tiene la energía de enlace más baja, la cual es de -13.66 kcal/mol con la interacción de la proteína ACE2.
3. El candidato a fármaco seleccionado presenta mejores resultados de acoplamiento molecular en comparación con tres fármacos utilizados anteriormente para el tratamiento de Sars-CoV-2, los cuales fueron: Hidroxicloroquina, Lopinavir y Remdesivir.
4. Los resultados ADME del fármaco candidato seleccionado, indican que es una molécula que no tiene probabilidad de causar un daño al cuerpo humano.
5. Queda en duda la capacidad de biodisponibilidad de la molécula dentro del organismo, ya que debido a su gran tamaño y baja solubilidad este fármaco podría no permanecer el tiempo suficiente dentro del cuerpo humano.
6. Los parámetros de solubilidad que afectan el buen funcionamiento del fármaco son parámetros que pueden mejorarse químicamente; por lo que se considera que es un buen candidato con posible actividad inhibitoria de la proteína S de Sars-CoV-2 y la proteína humana ACE2, ya que esta se encuentra localizada altamente en el corazón, testículos, riñones y pulmones y se vierte en el plasma Como resultado el virus que causa COVID-19 se instala en múltiples áreas pequeñas del pulmón, provocando neumonía atípica en los pacientes.

## XI. RECOMENDACIONES

1. Es recomendable utilizar métodos químicos para mejorar la solubilidad del fármaco candidato como potencial antiviral para el tratamiento del Sars-CoV-2.
2. No se recomienda intentar la síntesis de esta molécula dentro del laboratorio, ya que sería muy complicado. Es preferible realizar extracciones naturales y luego proceder a la debida acetilación de los componentes extraídos para fines farmacológicos.



## XII. REFERENCIAS

- Alvarez, M. E. (2015). *Diseño in silico de una nueva molécula antagonista de la VIH proteasa basada en Calixaminas y Calixolanos*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The Proximal Origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.*
- Antonio, D. C., Cristina, M. L., & Jesús, J. T. (2003). *Introducción a la química terapéutica*. Barcelona: Ediciones días de santos
- Bello, M. ,.-A.-B. (2013). Auto-mated docking for novel drug discovery. . *Expert Opinion on Drug Discovery*, 673-683.
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral. *viruses*, 1011-1033
- Biasini, M., Biernert, S., Waterhouse, A., Studer, A., Schmidt, T., & Kiefer, F. (2014). SWISS-MODEL: modelling protein tertiary and quaternary structure using evolutionary information. *Nucleic Acids Research*, 252-258.
- Chan, J., Yuan, S., Kok, K., & et.al. (2020). A familiar cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 514-523.
- Chen, J. (2020). Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV, a quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect*, 69-71.
- Chen, Y. (2020). SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3CL pro Model and Screening.
- Chen, Y. W., Yiu, C.-P. B., & Wong, K.-Y. (2020). Prediction of the SARS-Cov-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CLpro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Research*.
- ConSalud. (14 de octubre de 2021). *ConSalud.es*. Obtenido de Diario on line más influyente en el sector sanitario: [https://www.consalud.es/pacientes/especial-coronavirus/por-neumonia-covid-19-dura-causa-dano-neumonia-tipica\\_91104\\_102.html](https://www.consalud.es/pacientes/especial-coronavirus/por-neumonia-covid-19-dura-causa-dano-neumonia-tipica_91104_102.html)
- Cumes, W. (30 de Mayo de 2020). Guatemala supera la cifra de 100 fallecidos por coronavirus y reporta 132 casos nuevos. *Prensa Libre*.
- Davide, G., Vincenzo, P., Angela, S., Maria Teresa, S., Ana, P., & Antonio, R. (2020). Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease from a Library of Marine Natural Products: A Virtual Screening and Molecular Modeling Study. *Preprints*.
- Devlin, T. M. (2015). *Bioquímica, aplicaciones clínicas*. México: Editorial Reverte.
- E.A, V., M.V, V., D, M., & R, R. (2006). *Fármacos Antivirales*. Farmacología.
- Francisco Javier, O.-A., Abraham, W.-M., González-Aguilar, G. A., López-Díaz, J. A., Álvarez-Parrilla, E., Rosa, L. A., & Ramos-Jimenez, A. (2015). Taninos hidrolizables; bioquímica, aspectos nutricionales y analíticos y efectos en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 55-66.
- Frank, J. (1999). *Introduction to Computational Chemistry*. Odense: Willey.
- Froese Fischer, C. (1987). "General Hartree-Fock program". Computer Physics Communication.
- G.A, J., & W, S. (1994). *Hydrogen Boinding in Biological Structures*. Berlin: Springer-Verlag.
- Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough: Cloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*.

- García, C. G. (2020). SARS-CoV-2: Aspectos biológicos, epidemiológicos y diagnósticos de un coronavirus emergente. *Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas*, 3-10.
- Gong, P., & Peersen, O. B. (2010). Structural Basis for Active Site Closure by the Poliovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 22505-22510.
- Gregory, S., Leininger, M., Allen, W., Schaefer, H., & Sherrill, C. (2000). *Møller-Plesset perturbation theory ab initio method* (Vol. 119). J. Chem. Phys.
- Gruber, C. S. (2020). Coronavirus COVID-19 (formerly known as Wuhan coronavirus and 2019-nCoV)- what we can find out on a structural bioinformatics level.
- Hilgenfeld, R. (2014). From SARS to MERS: Crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *FEBS J.*, 4085-4096.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., . . . Gu. (2020). Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan,. *Lancet*, 497-506.
- Investment in education development. (2011). *structural bioinformatics*. Obtenido de Molecular Docking.
- Ju, J., Kumara, S., Li, X., & et.al. (2020). Nucleotide analogues as inhibitors of viral polymerases. *bioRxiv*.
- J.M, I. R., & J, B. A. (1992). *Leciones de neurocirugía*. Oviedo: Universidad de Oviedo.
- K. Anand, e. a. (2003). Coronavirus main protease (3CLpro) structure: basis for design of anti-Sars drugs. *Science* 300, 1763-1767.
- KARL-WERNER, G., & MICHAEL, K. (1994). FUHALOLS AND DESHYDROXYFUHALOLS FROM THE BROWN ALGA . *Pergamon* , 987-995.
- Kümmel, H. G. (2002). *A biography of the coupled cluster method*. Bochum: Instituto de Física Teórica Universidad Bochum.
- Kuo, C., & Liang, P. (2015). Characterization and inhibition of the main protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *ChemBioEng*, 118-132.
- Lavecchia, A. y. (2013). Virtual screening strategies in drug discovery: A critical review. . *Currente Medicinal Chemistry*, 822-829.
- Lemahieu, W. (2005). *Measurement of CYP 3A4 and P-GP Activity in Vivo Using Dynamic Breath and Urine Analysis*. Leuven: Leuven University Press.
- Linlin, Z., Daizong, L., Xinyuanyuan, S., Ute, C., Christian, D., Lucie, S., . . . Rolf, H. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors . *Science*.
- López, K. A. (2015). Uso de cocristales para mejorar la solubilidad y velocidad de. *Revista Pensamiento Actual*, 207-215
- María Inés Nicolás Vásquez, e. (2006). *Algunos Aspectos Básicos de la Química Computacional*. Cautitlán: UNAM Cautitlán.
- Matrosovick, M., Herrler, G., & Klenk, H. (2015). Siliac Acid Receptors of Viruses. . *Top Curr Chem*.
- Medina-Franco J.L., e. (2010). Novel and selective DNA methyltransferase inhibitor: Docking-based virtual screening and experimental evaluation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 822-829.
- Medina-Franco, J. L. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química*, 180-186.
- Mohammed, A., Abhisek, D., Richard, Miriadasse, Satish, T., Jeyaraman, J., & Bichitra, K. B. (2020). Prediction of small molecule inhibitors targeting the novel coronavirus (SARS-CoV-2) RNA-dependent RNA polymerase. *National Institute of Immunology*.

- Morse, J. S., Lalonde, T., Xu, S., & Liu, W. R. (2020). Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*, 730-738.
- Myoa, A. (1994). *Biología computacional*. València: Universidad de València.
- Orchin, M., Macomber, R. S., Pinhas, A., & Wilson, R. M. (2005). *Atomic Orbital Theory*.
- Ottavia Spiga, e. (2020). Molecular modelling of S1 and S2 subunits of SARS coronavirus spike glycoprotein. *ELSEVIER*, 78-83.
- P, C., JM, R., & D, R. (2020). Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*.
- Palma, I. d. (s.f.). *El viaje de los fármacos por el cuerpo humano*. Obtenido de El viaje de los fármacos por el cuerpo humano:  
[http://www.cienciorama.unam.mx/a/pdf/506\\_cienciorama.pdf](http://www.cienciorama.unam.mx/a/pdf/506_cienciorama.pdf)
- Paraskevis, D., Kostaki, E., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect, Genet. Evol.*
- Petersilka, M., Gossmann, U. J., & Gross, E. K. (1995). Excitation Energies from Time-Dependent Density-Functional Theory. *PHYSICAL REVIEW LETTERS*, 1212-1215.
- Pulido, S. (19 de octubre de 2021). *Gaceta Médica*. Obtenido de <https://gacetamedica.com/investigacion/concentraciones-mas-altas-de-ace2-en-los-hombres-podrian-explicar-su-mayor-vulnerabilidad-al-sars-cov-2/>
- R. Nelson, S., & Conway, P. (1991). *Resolución de problemas de química general*. Editorial Reverte.
- Roca, A. J. (2003). *Historia de los medicamentos*. Bogotá: Academia nacional de medicina.
- Rota P.A, e. a. (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 300, 1394-1399.
- Sah, R., Rodriguez-Morales, A. J., Jha, R., Chu, D. K., Gu, H., Peiris, M., . . . Poon, L. L. (2020). Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Strain Isolated in Nepal. *Microbiol. Resour. Announc.*
- Sanders, M., & et.al. (2012). Comparative analysis of pharmacophore screening tools. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 215-218.
- Sherrill, C. D., Schaefer, I., & Henry, F. (1999). *The Configuration Interaction Method: Advances in Highly Correlated Approaches. Advances in Quantum Chemistry*. . Georgia: Center for Computational Quantum Chemistry.
- Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y., . . . Qin, C. (2019). From SARS to MERS, Thursting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*, 11.
- Stedman, C. (2014). Sofosbuvir, a NS5B Polymerase Inhibitor in the Treatment of Hepatitis C: A Review of Its Clinical Potential. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 131-140.
- Stockman, L., Bellamy, R., Garner, P., & al, e. (2004). Role of lopinavir/iritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 525-526.
- Sunseri, J., & Koes, D. (2016). Pharmit: interactive exploration of chemical space. *Nucleic Acids Res*, 442-448.
- Vela, E. P. (2017). *DISEÑO in silico DE UNA MOLÉCULA CON PROPIEDADES GERMICIDAS INHIBIDORA DE LA ADN GIRASA DE Pseudomonas aeruginosa*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- WHO. (11 de marzo de 2020). *Director-General's openin remarks at the media briefing on*

- COVID-19*. Obtenido de <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at>
- Wu Z, M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center of Disease Control and Prevention. *JAMA*.
- Wu, S., Zhao, B., Yu, Y. M., Chen, W., Wang, Z.-G., Song, Y., . . . Zhang. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 265-269.
- Yan, R. Z., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*.
- Yang, S. Y. (2010). Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances. . *Drug Discovery Today*, 444-450.
- Zumla, A., Chan, J., Azhar, E., Hui, D., & Yuen, K. (2016). Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*, 327-347.

## XIII. ANEXOS

## 1. Glosario

ACE 2: La enzima convertidora de angiotensina 2.

ADME: significa Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción y se utiliza para describir la disposición de un compuesto farmacéutico en el organismo.

DIFAC: diseño de fármacos asistido por computadora. Esta herramienta se ha visto favorecida por el número de aplicaciones exitosas en métodos de cómputo para el desarrollo de fármacos que actualmente se encuentran en el mercado. (Medina-Franco J.L., 2010)

CCSD: (Métodos de Coupled Clusters)

CLQ: Cloroquina

CLQ-OH: Hidroxicloroquina, derivado de la cloroquina.

MNP: Biblioteca de productos naturales marinos.

Mpro: Proteasa principal del coronavirus, también conocida como 3CLpro.

OM: Orbital molecular

OMH: Método de orbital molecular de Hückel

QSAR: La Relación cuantitativa Estructura-Actividad, entre dos moléculas.

QCISD: Interacción de configuración cuadrática

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo

(TFD): Teoría de funcionales de la densidad.

2. Carta de concurso “Jedi Challenge” de felicitación por el éxito de las moléculas enviadas al concurso.

Dear Gisselle Samayoa,

We are delighted to **confirm the reception of your submission to Stage 1** of the JEDI Billion Molecules against Covid19 GrandChallenge. It was an incredible success, with the participation of more than 100 teams coming from the best public and private institutions around the world. The GrandChallenge is one of the most ambitious attempts to **radically accelerate the pre-clinical drug discovery process**, and we are delighted that you are part of it.

Taking stock& next steps:

Building on the selected submissions, the JEDI Covid19 Scientific Committee will now assess the results. The most promising molecules will be synthesized and

experimentally tested in assays, in order to determine whether compound have passed the threshold of 100 nanomolar or better dissociation constant. We may come back to you for additional information if need be.

1. You will find attached a detailed description of the **evaluation process** that includes the steps we will be taking next.
2. This process, in particular as it involves synthesis, will take some months. We will keep you updated on the progress.

#### Compound synthesis:

Please note that in addition to having a large CRO synthesize compounds, we will aim to launch a crowd-synthesis project involving synthetic organic labs around the world to make even more compounds. If you have some capacity, big or small, and **wish to join this unique & global collaborative effort, let us know** here: [synthesis@jedi.group](mailto:synthesis@jedi.group)

#### Charter:

We also included in this mail the **GrandChallenges' Charter** that you subscribed to by participating to Stage 1. Please review it to ensure that you agree with the terms.

#### Social Media:

Please follow us and **share on your twitter and other social media accounts that you were a performer to the JEDI GrandChallenge** using [@eurojedi](https://twitter.com/eurojedi) (on twitter), the [JEDI account](#) (on LinkedIn) and the hashtag #JEDICovid19Challenge.

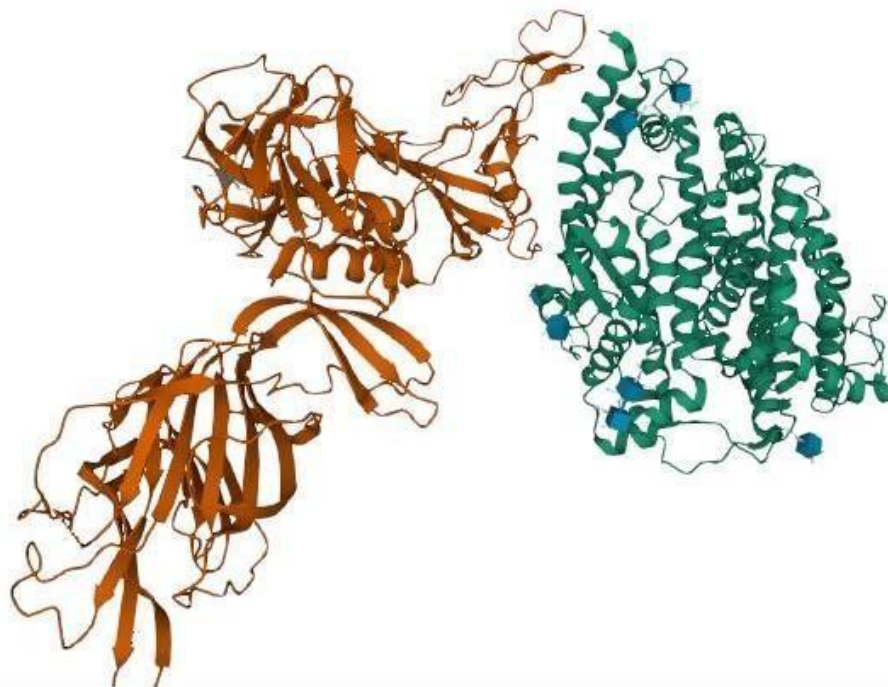
A possible tweet could be: *"Our team @XXX (institution) took part in the #JEDICovid19Challenge organized by @eurojedi #TheEuropeanDarpa, screening 1 billion molecules, a global endeavour against the virus & to disrupt the preclinical drug discovery process. Looking forward to the results ! #science #progress"*

All best & we will be in touch soon,

3. A continuación, se ilustra en la figura 8 la interacción de la proteína humana ACE2

En color turquesa y la proteína S (spike) del Sars-CoV-2 en color naranja. Para poder confirmar que trabajar con ambas proteínas es adecuado para el objetivo de este trabajo, es importante poder observar la forma de interacción entre ambas proteínas para poder confirmar que las dos macromoléculas influyen de manera significativa en el proceso de replicación del virus dentro del cuerpo humano.

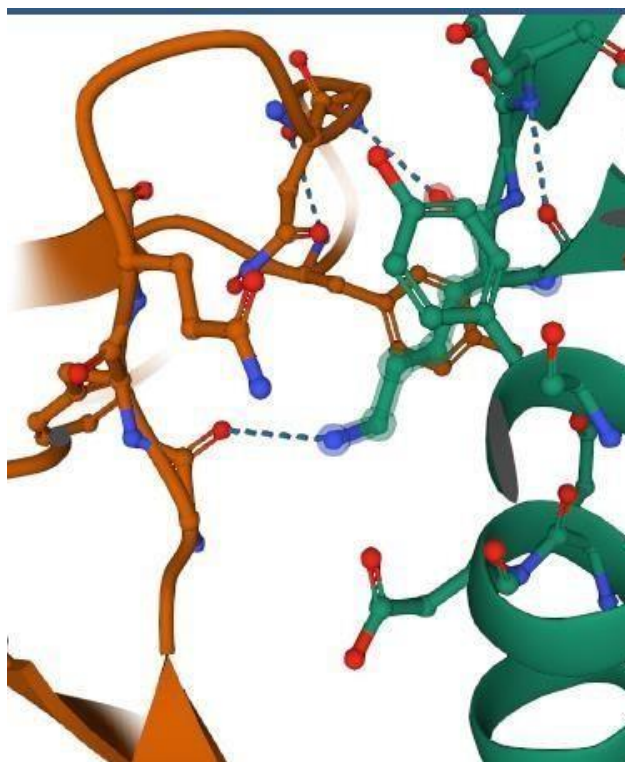
**Figura 8** Interacción entre ACE2 y la proteína S (spike) del Sars-CoV-2



Fuente: Estructura obtenida de la base de datos de Protein Data Bank

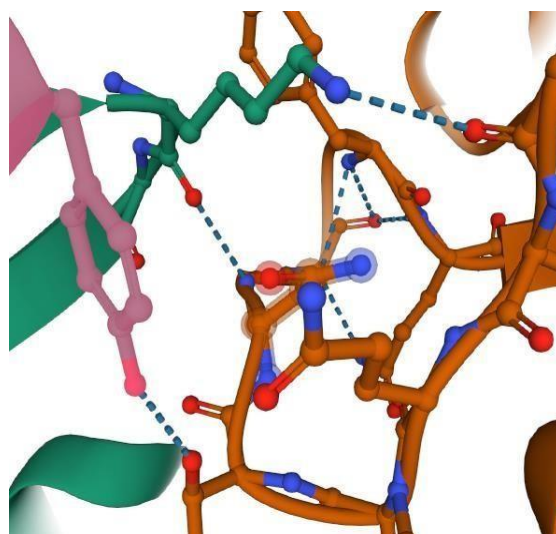
Así como también es importante observar detalladamente las interacciones químicas entre ambas proteínas y poder observar el comportamiento químico. En la figura 9 y 10 se pueden observar los tipos de interacción química que presentan ambas proteínas, los cuales son en su gran mayoría puentes de hidrógeno entre el hidrógeno de una amina, representada de color azul, y el oxígeno de una cetona, representada de color rojo, así como también la interacción del hidrógeno de un alcohol con el oxígeno de otro alcohol, representados de color rojo. (Li, F., Li, W., Farzan, M., Harrison, S.C.; 2005)

**Figura 9** puentes de hidrógeno entre ACE2 y la proteína S de Sars-CoV-2



Fuente: Estructura obtenida de la base de datos de Protein Data Bank

**Figura 10** puentes de hidrógeno entre ACE2 y la proteína S de Sars-CoV-2



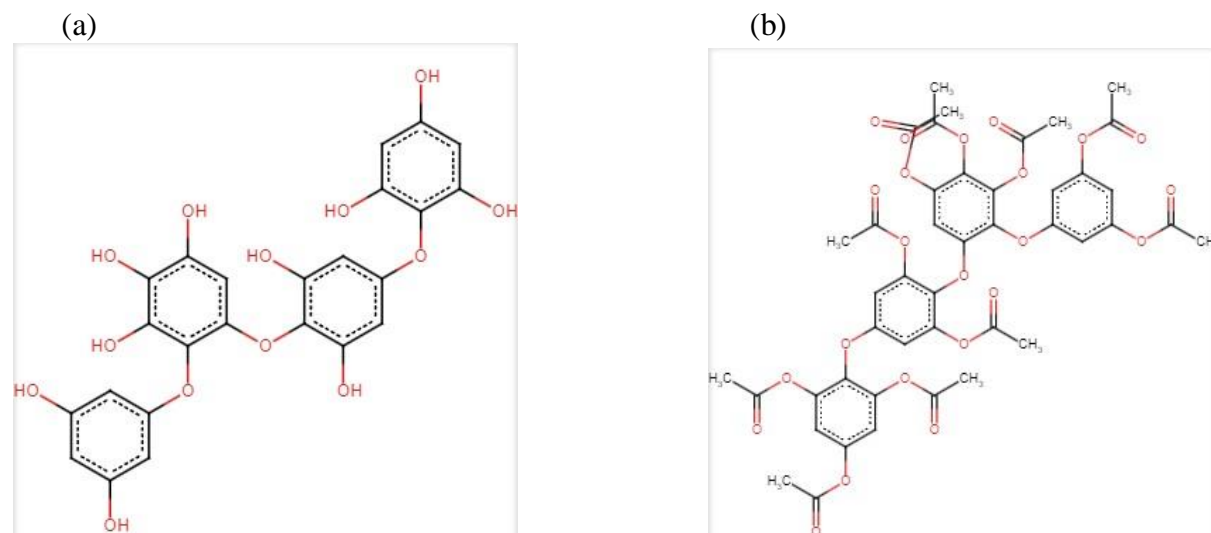
Fuente: Estructura obtenida de la base de datos de Protein Data Bank



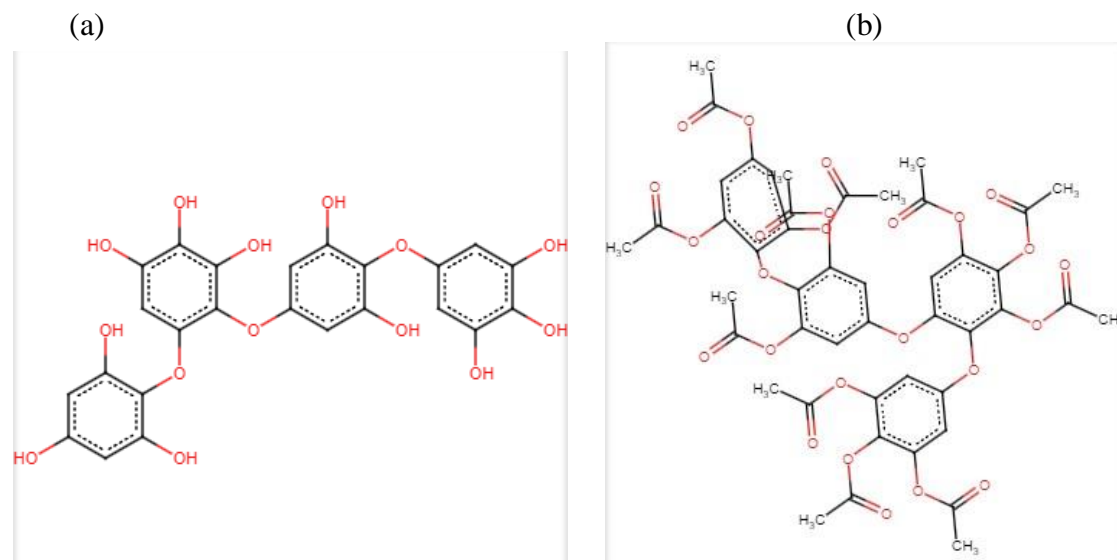


7. Imágenes en 2D de las estructuras de los fuhaloles de referencia utilizados en este trabajo y los mismo fuhaloles modificados in silico mediante la acetilación de los alcoholes en sus estructuras.

deshydroxytetrafuhalol-A, (a) y deshydroxytetrafuhalolA decaacetilado (b)

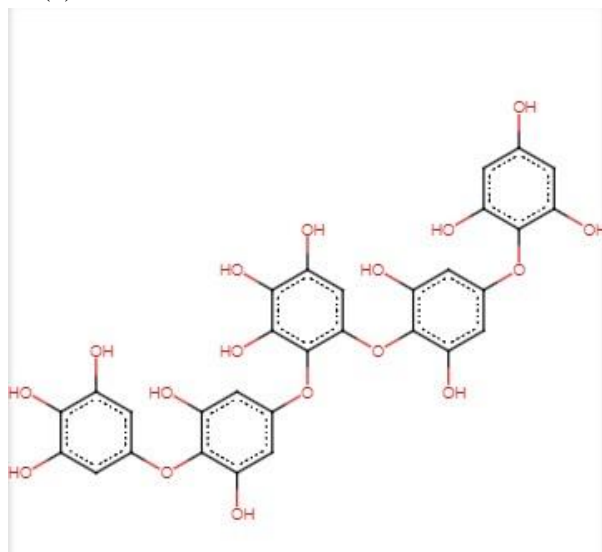


tetrafulhalol-A, (a) y tetrafulhalol undecaacetilado (b)

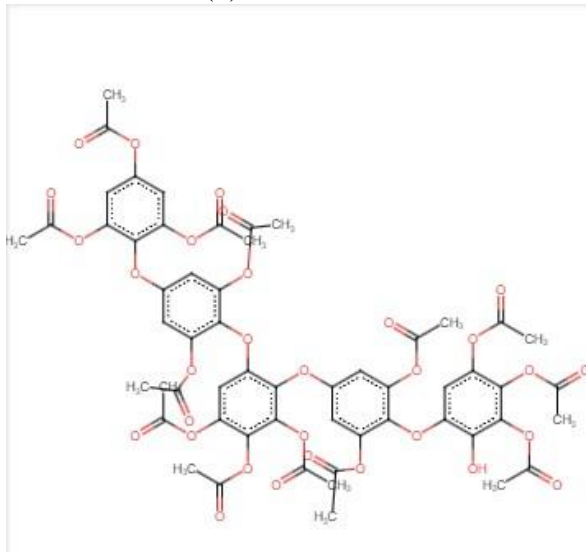


pentafuhalol-A, (a) y pentafuhalol A tridecaacetilado (b)

(a)

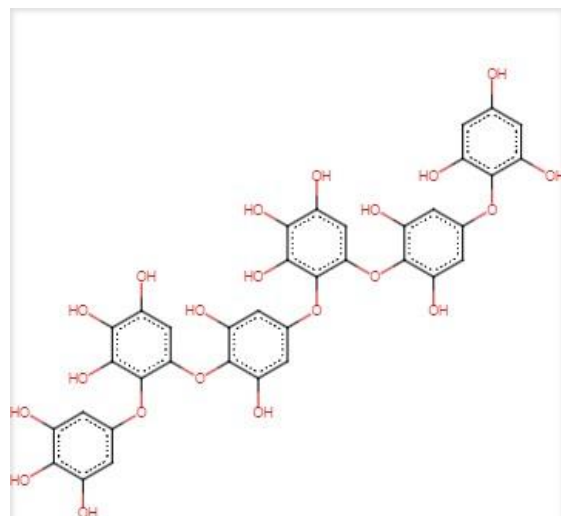


(b)

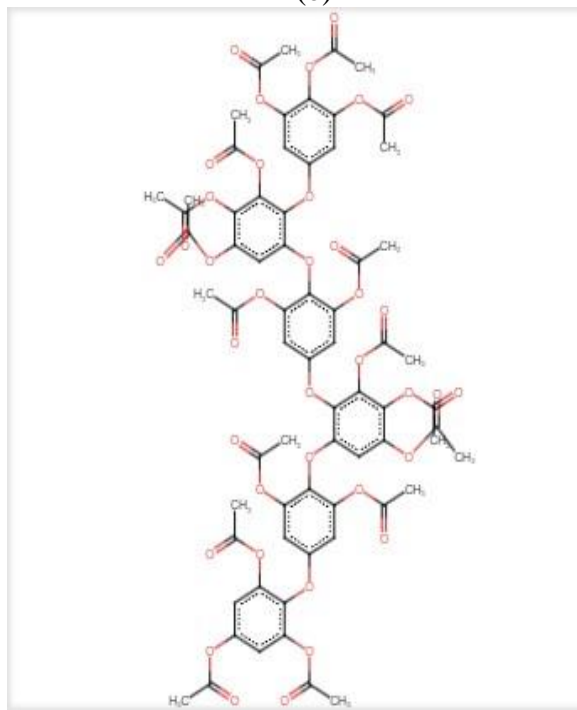


hexafuhalol-A (a) y hexafuhalolA hexadecaacetilado (b)

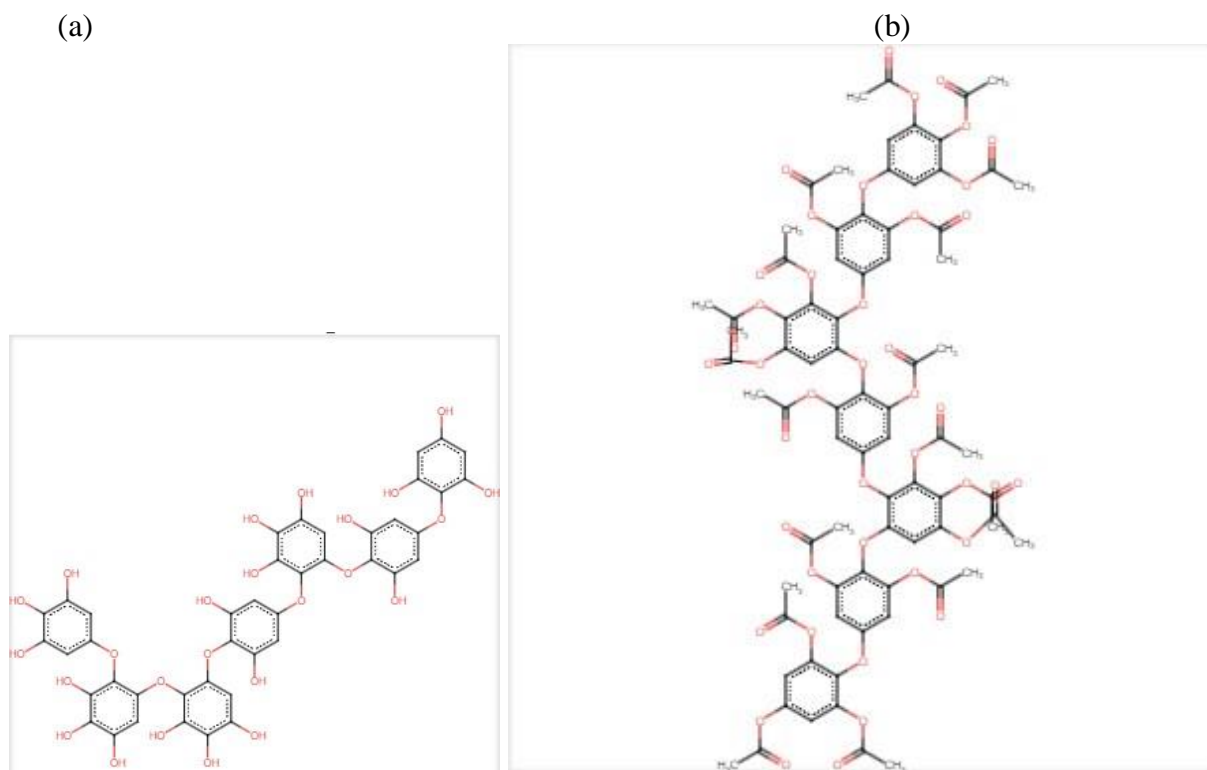
(a)



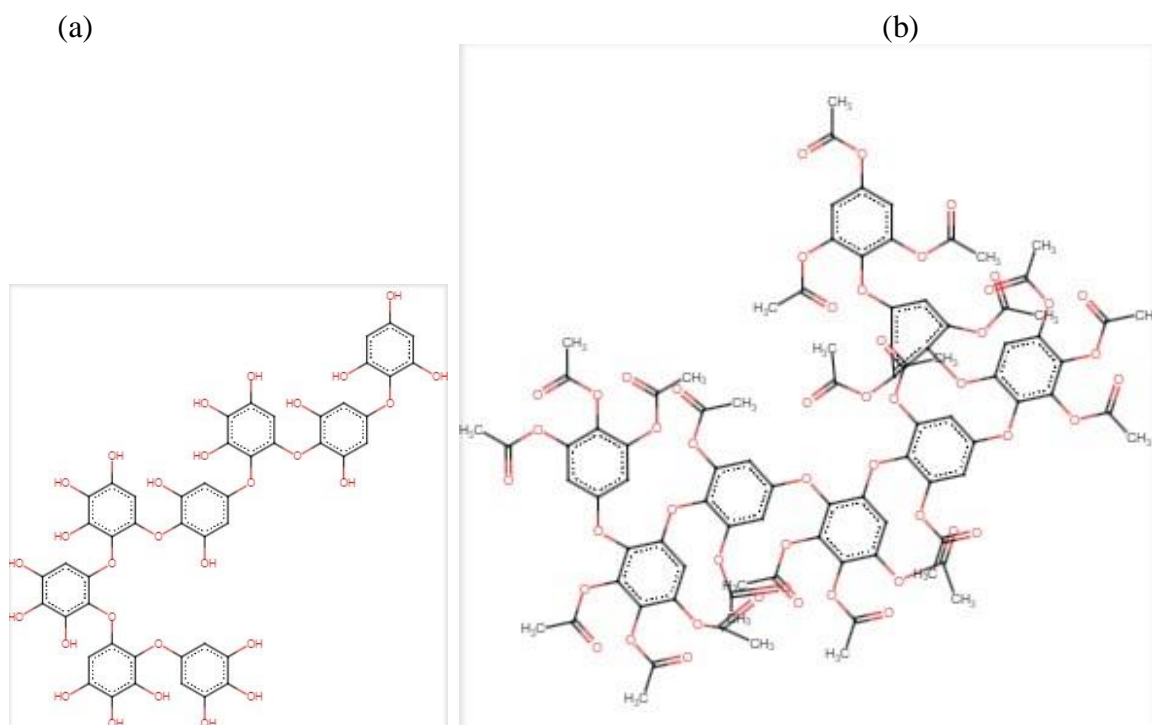
(b)



heptafuhalol-A (a) y heptafuhalol A octadecaacetilado (b)

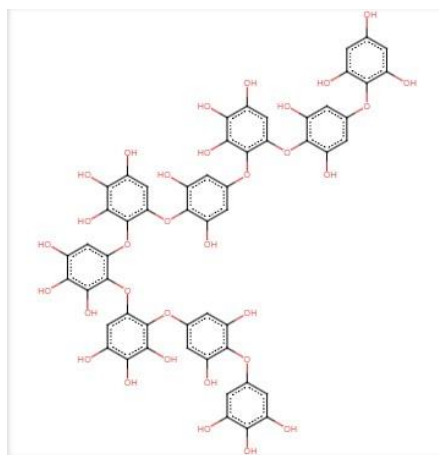


octafuhalol-A, (a) y octafuhalol A eicosaacetilado (b)

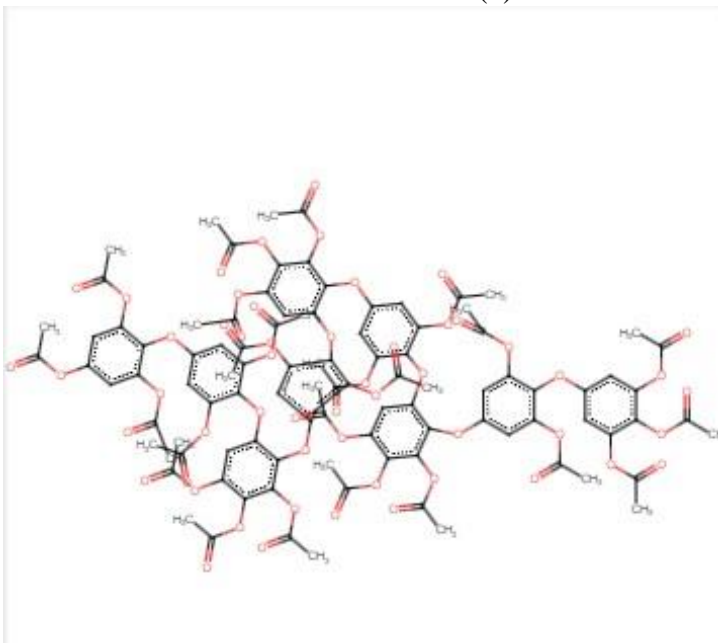


nonafuhalol-A (a) y nonafuhalol A tricosaacetilado (b)

(a)

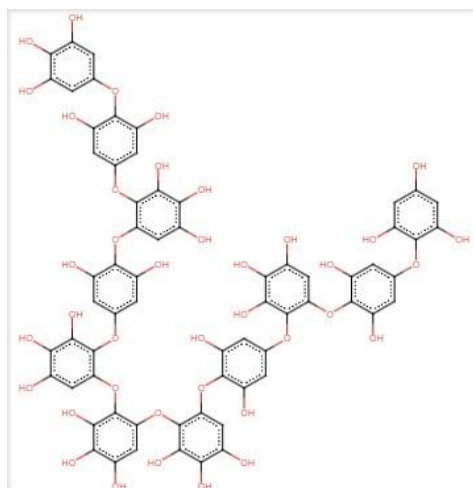


(b)

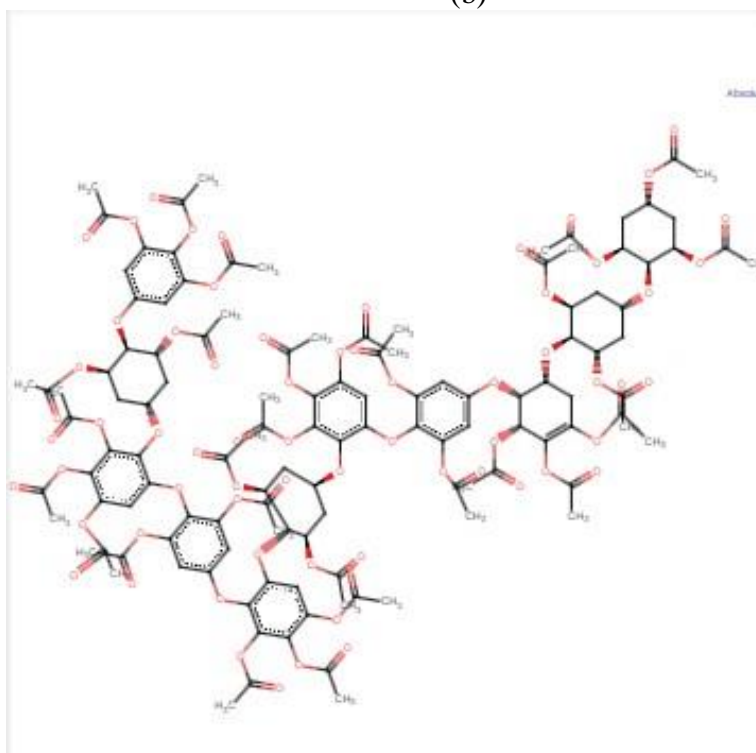


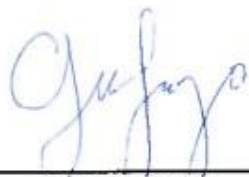
undecafuhalol-A (a) y undecafuhalol A octacosacetilado (b)

(a)



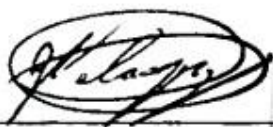
(b)





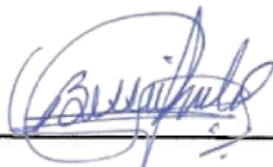
---

Ana Gisselle Samayoa Ortiz  
Autor



---

M.Sc Omar Velásquez  
Asesor



---

Lic. Bessie Evelyn Oliva Hernandez  
Directora de Escuela



---

M.A Pablo Ernesto Oliva Soto  
Decano

