

**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Medicina Humana**  
**Escuela Profesional de Medicina Humana**



**EVALUACIÓN IN SILICO DEL EFECTO DEL CU++ SOBRE EL COMPLEJO  
ENZIMÁTICO DEL TRIPANOTIÓN DEL TRIPANOSOMA CRUZI ORIENTADO A  
NUEVOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

Tesis presentada por el Bachiller:

**Alvarez Valdivia, Manuel Fernando**

Para optar el Título Profesional de

**Médico Cirujano**

**Asesor: Dr. Galdos Rodríguez, George Adán**

**Arequipa - Perú**

**2021**

## DICTAMEN APROBATORIO

UCSM-ERP

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**  
**MEDICINA HUMANA**  
**TITULACIÓN CON TESIS**  
**DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR**

Arequipa, 17 de Mayo del 2021

**Dictamen: 003668-C-EPMH-2021**

Visto el borrador del expediente 003668, presentado por:

**2014240041 - ALVAREZ VALDIVIA MANUEL FERNANDO**

Titulado:

**?EVALUACIÓN IN SILICO DEL EFECTO DEL CU<sup>++</sup> SOBRE EL COMPLEJO ENZIMÁTICO DEL  
TRIPANOTIÓN DEL TRIPANOSOMA CRUZI ORIENTADO A NUEVOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO?**

Nuestro dictamen es:

**APROBADO**

**1116 - VASQUEZ HUERTA VICTOR LUIS  
DICTAMINADOR**



**1379 - DEL CASTILLO SOLORZANO NOEMI  
DICTAMINADOR**



**1549 - TAPIA PEREZ RAFAEL FREDY  
DICTAMINADOR**



## EPÍGRAFE

*Salmo 23: El Señor es mi pastor (Salmo de David)*

<sup>1</sup> *El Señor es mi pastor; nada me falta.*

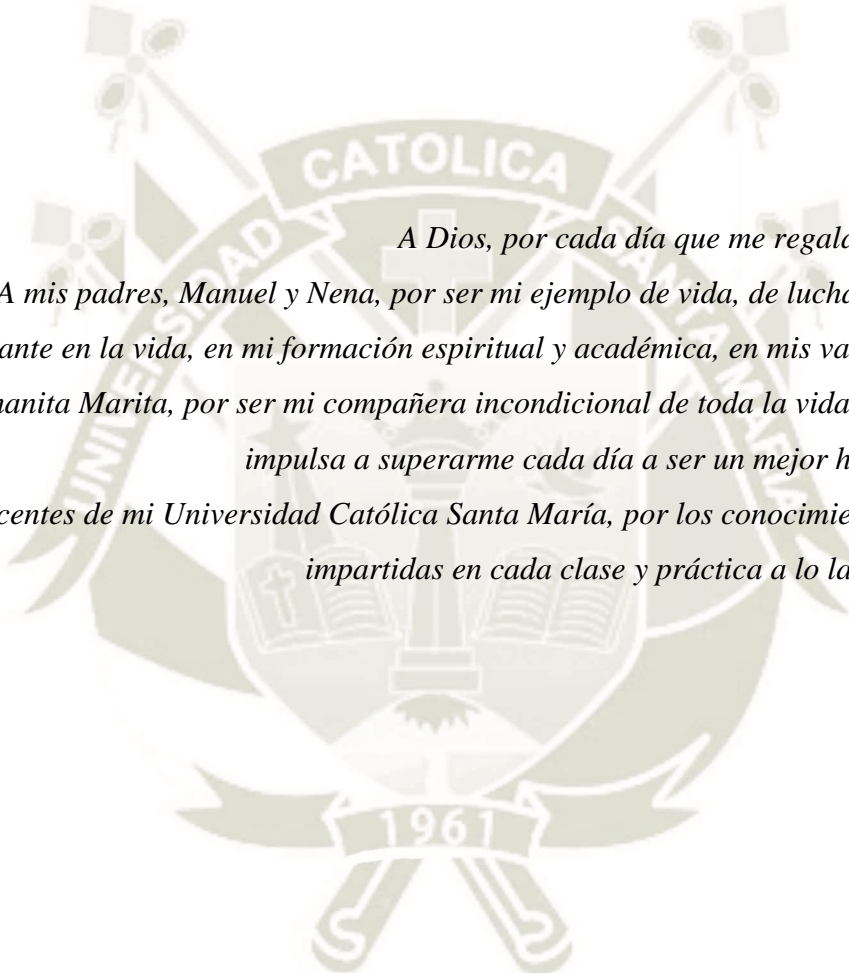
<sup>2</sup> *En verdes praderas me hace descansar,  
a las aguas tranquilas me conduce,  
<sup>3</sup> me da nuevas fuerzas  
y me lleva por caminos rectos,  
haciendo honor a su nombre. (R:/)*

<sup>4</sup> *Aunque pase por el más oscuro de los valles,  
no temeré peligro alguno,  
porque tú, Señor, estás conmigo;  
tu vara y tu bastón me inspiran confianza. (R:/)*

<sup>5</sup> *Me has preparado un banquete  
ante los ojos de mis enemigos;  
has vertido perfume en mi cabeza,  
y has llenado mi copa a rebosar. (R:/)*

<sup>6</sup> *Tu bondad y tu amor me acompañan  
a lo largo de mis días,  
y en tu casa, oh Señor, por siempre viviré. (R:/)*

## DEDICATORIA



*A Dios, por cada día que me regala al servicio de Él.*

*A mis padres, Manuel y Nena, por ser mi ejemplo de vida, de lucha constante, de ser perseverante en la vida, en mi formación espiritual y académica, en mis valores y principios.*

*A mi hermanita Marita, por ser mi compañera incondicional de toda la vida, por ser quien me impulsa a superarme cada día a ser un mejor hermano para ella.*

*A mis docentes de mi Universidad Católica Santa María, por los conocimientos y enseñanzas impartidas en cada clase y práctica a lo largo de la carrera.*

## AGRADECIMIENTO

*A Dios, por mi vida, por conducirme en el sendero de la verdad y la fe.  
A mi familia, Manuel, Nena, Marita y Machín, por su amor eterno, por su apoyo, sacrificio y entrega, que me dan la oportunidad de seguirme realizando y me dan fuerza y el impulso para seguir adelante en cada objetivo que me propongo.  
A mi colegio San José, por ser y será siempre mi segundo hogar.  
A la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María, por ser el primer paso en mi camino profesional.  
Al Hospital III Goyeneche Arequipa, que me dio la oportunidad de realizar mi último año de Internado Médico; de servir con mis conocimientos y entrega a todos los pacientes, y que me otorgo experiencias de profundo aprendizaje en mi labor profesional.  
A IFMSA y SOCIMEP, sociedades que me permitieron desarrollar nuevas habilidades y vivir nuevas experiencias, expandiendo mi mente al vasto conocimiento de este hermoso mundo de la Medicina y la investigación.  
A mis amigos de toda la vida, que sin ellos definitivamente mis años de estudio no hubieran sido tan satisfactorios y enriquecedores.  
A los docentes Dr. Badhin Gómez, Dr. Diego Valencia, Mg. Haruna Barazorda, Dr. George Galdos, quienes me incentivaron a ingresar al mundo de la investigación y con la ayuda de ellos se realizó esta investigación.  
A mis asesores Dr. Rafael Tapia, Dra. Noemi del Castillo y Dr. Luis Vásquez, quienes me otorgaron todas sus enseñanzas, reflexiones y anécdotas a lo largo de la carrera.*

***“Hacer lo que Dios quiere, querer lo que Dios hace”***

**P. JMR SJ**

## RESUMEN

**Introducción.** La Enfermedad de Chagas es un problema de salud pública desatendido en nuestro país y de gran incidencia en la región de Arequipa. La falta de herramientas de screening masivo es una de las limitaciones para hacer detecciones tempranas de la infección por *T. cruzi*. El objetivo del estudio fue describir las interacciones moleculares de iones de cobre con la enzima tripanotión reductasa y su sustrato.

**Materiales y Métodos.** Se utilizó la estructura del tripanotión reductasa (PDB: 1BZL); con su respectivo cofactor FAD y su ligando tripanotión. Se hicieron las modificaciones del tripanotión añadiendo cobre a los grupos tioles. Se emplearon técnicas de dinámica molecular utilizando el software Gromacs 2019.2 para las simulaciones. Los servidores utilizados fueron PockDrug y Patchdock para identificar los pockets y realizar el acoplamiento molecular, respectivamente.

**Resultados.** La simulación del tripanotión reductasa mantuvo los parámetros estables luego de los 100ns, reflejados en los valores obtenidos en el RMSD, RMSF, Radio de Giro y enlaces de hidrógeno. Se encontraron 2 bolsillos en la proteína con valores de drugabilidad de 97%; estos valores están vinculados a la acción del ligando FAD y del sustrato-tripantotión. El acoplamiento entre el tripanotión modificado y la proteína nos mostró valores de energía de contacto atómica de -215.88 Kcal/mol (cadena A) y -201.65 Kcal/mol (cadena B) y la interacción con el tripanotión modificado con Cobre fue de -219.60 Kcal / mol.

**Conclusión.** Los comportamientos energéticos y estructurales del tripanotión modificado y nativo son similares; los que nos permiten considerarlo como un objetivo para el desarrollo de potencial herramientas de diagnóstico masivo.

**Palabras Clave.**

Trypanosoma cruzi, simulaciones de dinámica molecular, cobre, diagnóstico temprano, tripanotión reductasa.

## ABSTRACT

**Introduction.** Chagas disease is a public health problem neglected in our country and of a huge incidence in the region of Arequipa. The lack of mass screening tools is one of the limitations for early detection of *T. cruzi* infection. The objective of the study was to describe the molecular interactions of copper ions with the enzyme trypanothione reductase and its substrate.

**Materials and methods.** The trypanothione reductase structure (PDB: 1BZL) was used; with its respective co factor FAD and its trypanothione ligand. Trypanothione modifications were made by adding copper to the thiol groups. Molecular dynamics techniques were used using Gromacs 201 9.2 software for simulations. The servers used were PockDrug and Patchdock to identify the pockets and perform the molecular coupling, respectively.

**Results.** The simulation of trypanothione reductase kept the parameters stable after 10 Ons, reflected in the values obtained in the RMSD, RMSF, radius of gyration and hydrogen bonds. 2 pockets were found in the protein with drug ability values greater of 97 %; These values are linked to the action of the FAD ligand and the substrate- trypanothione. The coupling between the trypanothione modified protein and energy values showed atomic contact -215.88 Kcal / mol (chain A) and -201.65 Kcal / mol (chain B) and interaction with the trypanothione modified Copper was -219.60 Kcal / mol.

**Conclusion.** The energetic and structural behaviors of modified and native trypanothione are similar; which it allows us considered as a target for developing diagnostic tools massive potential.

**Keywords.**

Trypanosoma cruzi, molecular dynamics simulations, copper, early diagnosis, trypanothione reductase

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas o también conocida como Tripanosomiasis Americana, es una infección tropical, causada por un parásito protozoario, el *Tripanosoma Cruzi*. Catalogada como una enfermedad endémica en muchos países de América Latina, esta se extiende desde el sur de los Estados Unidos hasta el sur de Argentina y Chile (1,2); como se describe en muchos relatos históricos, su presencia en el continente se remonta en el periodo precolombino entre 470 a. C. y 600 d. C. con descubrimientos y estudios de momias exhumadas en el desierto chileno (3).

El área chagásica más importante del Perú se encuentra en Arequipa, región con mayor porcentaje de población en riesgo de adquirir esta infección, siendo el Valle de Vitor el área endémica con mayor seroprevalencia de casos (10,22%) (4,5).

Es importante continuar con investigaciones relacionadas con este tipo de enfermedades desatendidas con el objetivo de erradicarlas, es por eso, se plantea estudios con nuevos enfoques en este protozoario para dilucidar su funcionamiento tan complejo de su metabolismo y utilizarlo tanto como diagnóstico como tratamiento, pues esta enfermedad está en gran parte infradiagnosticada debido a una fase aguda, en su mayoría asintomática, y una fase indeterminada de larga duración (solo el 30 % progresa a miocardiopatía), y como resultado, apenas el 1% de las personas infectadas reciben tratamiento (6).

Es así que dentro de la arquitectura enzimática de su metabolismo, se muestra el complejo enzimático del Tripanotión, el cual desempeña un papel fundamental en la protección del parásito contra el daño oxidativo de nuestro organismo(7,8): el cual viene siendo ampliamente estudiado como objetivo terapéutico para el control de la actividad de este complejo en el parásito (9).

Múltiples estudios se han realizado para la síntesis y potenciación de antiparasitarios con la inserción de componentes metálicos en la estructura primaria de las moléculas diana (10). Uno de estos complejos metálicos, el cobre, es utilizado para el diagnóstico de *Tripanosoma africano* en la detección de CuATPasa mediante inmunofluorescencia (11), como biomarcador en nanosensores de Au-CuO (12), y como nanopartículas de cobre en muestras de sangre detectados por espectrofotometría (13).

Sin embargo, hasta el momento no existe ningún estudio que utilice metales, específicamente cobre, en complejos enzimáticos del *Tripanosoma Cruzi* (como el TR), para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Por tanto, el presente trabajo tiene como objetivo describir las interacciones moleculares de los iones de cobre con la enzima tripanotión reductasa y su sustrato, con el fin de obtener una predicción inicial para el potencial desarrollo de herramientas de diagnóstico rápido para la infección por *Tripanosoma Cruzi* en la fase aguda de la enfermedad.

