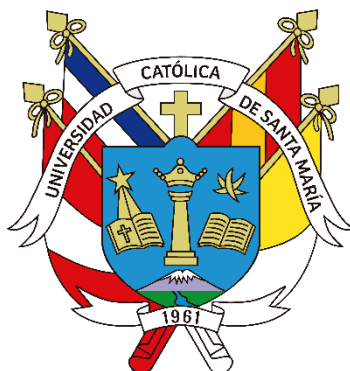


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**Evaluación in silico del mecanismo molecular de acetogeninas presentes en
Annona muricata como inhibidores de alfa-glucosidasa como efecto
hipoglucemiante**

Tesis presentada por el Bachiller:
Tejada Huanqui, Salvador Favio
ORCID: 0000-0001-5113-7785
para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

Asesor (a):
Dra. Montesinos Valencia Lily Eufemia
ORCID: 0000-0002-7101-4536

Arequipa - Perú

2024

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

MEDICINA HUMANA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 30 de Marzo del 2024

Dictamen: 012003-C-EPMH-2024

Visto el borrador del expediente 012003, presentado por:

2017602611 - TEJADA HUANQUI SALVADOR FAVIO

Titulado:

**EVALUACIÓN IN SILICO DEL MECANISMO MOLECULAR DE ACETOGENINAS PRESENTES EN
ANNONA MURICATA COMO INHIBIDORES DE ALFAGLUCOSIDASA COMO EFECTO
HIPOGLUCEMIANTE**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**30401320 - FARFAN DELGADO MIGUEL FERNANDO
DICTAMINADOR**



**29307349 - FARFAN ASPILCUETA JULIO
DICTAMINADOR**



**29432343 - NUÑEZ ZEVALLOS GLADYS EDITH
DICTAMINADOR**



Evaluación in silico del mecanismo molecular de acetogeninas presentes en Annona muricata como inhibidores de alfa-glucosidasa como efecto hipoglucemiante

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

4%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repositorio.umsa.bo Internet Source	1%
2	Submitted to Universidad Internacional SEK Student Paper	1%
3	jptcp.com Internet Source	1%
4	tesis.ucsm.edu.pe Internet Source	1%
5	Noor Rahman, Ijaz Muhammad, Sahib Gul Afridi, Asifullah Khan et al. "Inhibitory effects of plant extracts and in Silico screening of the bioactive compounds against α -glucosidase", South African Journal of Botany, 2020 Publication	1%
6	www.rpmi.pe Internet Source	1%

Exclude quotes Off

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography Off

DEDICATORIA

*A mi madre, Carmen, por todo el amor incondicional y
el apoyo en cada día de mi vida*

*A mi padre, Pedro por darme la oportunidad de cumplir
mi sueño a través de su esfuerzo*

*A mi hermana, la Dra. Alexandra Tejada que me impulsa
a explorar nuevos horizontes*

A mi abuelo Modesto, por ser mi ejemplo de vida,

A mi abuela Angela, por su inmenso amor

*A mis tíos Percy, Alfredo, Cesar y Agustín por su cariño,
disposición y preocupación hacia mi*

AGRADECIMIENTO

A mi colegio La Salle por la formación recibida en principios y valores a través de los 3 pilares de la institución: Fe, Fraternidad y Servicio .

A la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María, donde desarrollé mis estudios y fortalecí mi vocación de servicio.

Al Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza y al Centro de Salud Mariano Melgar por ser sido parte de mi formación profesional durante el periodo del internado médico en el que tuve la oportunidad de tener contacto con la población y su realidad.

Al Centro de Investigación y Estudios Médicos (CIEM) y la SOCIMEP por ser el lugar donde pude desarrollar mi espíritu investigador y cultivar nuevas habilidades gracias a las oportunidades que pude recibir.

Al Dr. Badhin Gómez por asesorarme y guiarme en el ámbito de la Ingeniería Molecular permitiéndome alcanzar los objetivos de mi tesis.

A mi asesora la Dra. Lily Montesinos por los consejos para poder culminar el presente estudio satisfactoriamente.

A los miembros del jurado dictaminador: Dr. Miguel Farfán, Dr. Julio Farfán y Dra. Gladys Nuñez por sus valiosas sugerencias que permitieron la culminación de la Tesis.

EPIGRAFE

*“Imperturbabilidad con respecto a lo que acontece como resultado de una causa exterior
y justicia en las cosas que se producen por una causa que de ti proviene.*

*Es decir, instintos y acciones que desembocan en el mismo objetivo: obrar de acuerdo con el
bien común, en la convicción de esta tarea es acorde con tu naturaleza”.*

Marco Aurelio

Meditaciones 31.9



RESUMEN

Introducción. La diabetes presenta un importante desafío a nivel mundial en términos de salud pública, dado su crecimiento constante y las graves complicaciones que conlleva. Aunque los tratamientos actuales son eficaces para controlar los niveles de glucosa en sangre, pueden tener efectos secundarios adversos significativos. Por lo tanto, la búsqueda de nuevas terapias más seguras podría mejorar la adherencia al tratamiento, optimizando así los resultados a largo plazo y disminuyendo la progresión de la enfermedad y sus complicaciones. El objetivo del estudio fue determinar las energías de interacción de los acetogeninas presentes en *Annona muricata* al interactuar con la enzima alfa-glucosidasa.

Materiales y Métodos. Fue un estudio experimental in silico, se identificó desde la base de datos de Protein Data Bank a la enzima Alfa-glucosidasa y a las estructuras de las tres acetogeninas, así como de la Acarbosa en el servidor PubChem. La simulación de dinámica molecular (DM) se efectuó utilizando el software GROMACS v.5.0.5 La predicción de drogabilidad se realizó en el servidor PockDrug y la predicción de acoplamiento se realizó con el software AutoDock Vina.

Resultados. La enzima alfa-glucosidasa fue estabilizada en una simulación molecular de 100ns en un ensamble isobárico isotérmico (NPT) logrando la región de equilibrio para iniciar los respectivos sistemas dockeados. El acoplamiento molecular indicó las zonas de interacción y la energía atómica de contacto de la enzima alfa glucosidasa con las acetogeninas y la acarbosa.

Conclusión. Se validó los modelos estructurales, la variación conformacional y energía generada por las interacciones moleculares entre la enzima alfa-glucosidasa y los diferentes compuestos químicos, mediante herramientas computacionales. Este estudio contribuye en el planteamiento de nuevos potenciales fármacos para el tratamiento de la Diabetes Mellitus.

Palabras claves: Diabetes Mellitus, alfa-Glucosidasa, Acetogeninas, In silico, Simulación del Acoplamiento Molecular

ABSTRACT

Introduction. Diabetes presents a significant challenge worldwide in terms of public health, given its constant growth and the serious complications it entails. Although current treatments are effective in controlling blood glucose levels, they can have significant adverse side effects. Therefore, the search for new, safer therapies could improve treatment adherence, thus optimizing long-term results and reducing disease progression and its complications. The objective of the study was to determine the interaction energies of the acetogenins present in *Annona muricata* when interacting with the enzyme alpha-glucosidase.

Materials and Methods. It was an in silico experimental study, the enzyme Alpha-glucosidase and the structures of the three aceto-genins, as well as Acarbose, were identified from the Protein Data Bank database on the PubChem server. Molecular dynamics (MD) simulation was carried out using GROMACS v.5.0.5 software. Druggability prediction was performed on PockDrug server and association prediction was performed using AutoDock Vina software.

Results. The alpha-glucosidase enzyme was stabilized in a 100ns molecular simulation in an isothermal isobaric ensemble (NPT) achieving the equilibrium region to initiate the respective coupled systems. Molecular docking indicated the interaction zones and atomic contact energy of the alpha glucosidase enzyme with acetogenins and acarbose.

Conclusion. The structural models, conformational variation and energy generated by the molecular interactions between the alpha-glucosidase enzyme and the different chemical compounds were validated using computational tools. This study contributes to the proposal of new potential drugs for the treatment of Diabetes Mellitus.

Key words:

Diabetes Mellitus, alfa-Glucosidasa, Acetogenins, In silico, Molecular Docking Simulation

INDICE

DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTO	4
EPIGRAFE	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INDICE	8
ÍNDICE DE TABLAS	10
ÍNDICE DE FIGURAS	11
INTRODUCCIÓN:.....	12
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	14
1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	15
1.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	15
1.1.1. Enunciado del Problema	15
1.1.2. Descripción del Problema	15
1.1.2.1. Área del conocimiento	15
1.1.2.2. Análisis u operacionalización de Variables	16
1.1.2.3. Interrogantes básicas	16
1.1.2.4. Tipo de Investigación	16
1.1.2.5. Diseño de Investigación.....	17
1.1.2.6. Nivel de investigación.....	17
1.1.3. Justificación del problema	17
1.1.3.1. Justificación Científica	17
1.1.3.2. Justificación social	18
1.1.3.3. Originalidad	18
1.1.3.4. Factibilidad	18
1.1.3.5. Justificación personal	18
1.2. OBJETIVOS:.....	19
1.2.1. Objetivo General:.....	19
1.2.2. Objetivos Específicos:	19
1.3. MARCO CONCEPTUAL	19
1.3.1. Diabetes Mellitus	19
1.3.1.1. Definición	19
1.3.1.2. Epidemiología.....	20
1.3.1.3. Clasificación.....	21
1.3.1.4. Factores de riesgo	22
1.3.1.5. Fisiopatología	23
1.3.1.6. Diagnóstico	25
1.3.1.7. Prevención.....	26
1.3.1.8. Tratamiento.....	26
1.3.2. Annona Muricata.....	34
1.3.2.1. Definición	34
1.3.2.2. Usos medicinales.....	34
1.3.2.3. Efectos farmacológicos.....	35
1.3.2.4. Actividad hipoglucemiante	36
1.3.2.5. Acetogeninas	37
1.3.3. Bioinformática	37
1.3.3.1. Definición	37
1.3.3.2. Herramientas computacionales	38
1.3.3.3. Diseño, obtención y modelamiento de proteínas	39
1.3.3.4. Mecánica Molecular y Dinámica Molecular	40
1.3.3.5. Análisis bioinformático	41

1.3.3.6.	Bioinformática clínica	41
1.3.3.7.	Acoplamiento proteína-Ligando (Docking).....	42
1.3.3.8.	Validación de estructuras.....	42
1.4.	ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	43
1.4.1.	<i>A nivel internacional</i>	43
1.5.	HIPÓTESIS:	46
CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS		47
1.	TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN	48
1.6.	TÉCNICAS	48
1.6.1.	<i>Obtención y Preparación de estructuras</i>	48
1.6.2.	<i>Simulación de Dinámica Molecular</i>	49
1.6.3.	<i>Acoplamiento Molecular</i>	49
1.7.	INSTRUMENTOS	50
1.7.1.	<i>Software</i>	50
1.7.1.1.	GROMACS v.5.0.5	50
1.7.1.2.	UCSF CHIMERA-1.11.2.....	51
1.7.1.3.	AutoDock Vina	51
1.7.2.	<i>Servidores</i>	51
1.7.2.1.	Research Collaborative for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB-PDB)	51
1.7.2.2.	Pocket Druggability Prediction (PockDrug).....	52
1.7.2.3.	PubChem	52
1.7.3.	<i>Materiales</i>	53
1.8.	CAMPO DE VERIFICACIÓN.....	53
1.8.1.	<i>Ubicación espacial</i>	53
1.8.2.	<i>Ubicación temporal</i>	53
1.8.3.	<i>Unidades de estudio</i>	53
	Criterios de selección	53
2.	ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	54
2.1.1.	<i>Organización</i>	54
2.1.2.	<i>Recursos</i>	55
2.1.2.1.	Humanos	55
2.1.2.2.	Asesores Institucionales	55
2.1.2.3.	Materiales	55
2.1.2.4.	Financieros	55
2.1.3.	<i>Validación de los instrumentos</i>	55
2.1.4.	<i>Aspectos éticos del estudio</i>	55
CAPÍTULO III: RESULTADOS		57
1.	RESULTADOS	58
1.1.	ESTRUCTURAS MOLECULARES	58
1.2.	PREDICCIÓN DE SITIOS ACTIVOS	62
1.3.	ACOPLAMIENTO MOLECULAR.....	63
DISCUSIÓN		84
CONCLUSIONES		86
RECOMENDACIONES		87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		88
ANEXOS.....		95
1.	INFORME DE ORIGINALIDAD	96

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS	25
TABLA 2. ENERGÍA DE INTERACCIÓN PARA LAS DIEZ MEJORES ESTRUCTURAS POR CADA LIGANDO CON LA PROTEÍNA ALFA-GLUCOSIDASA	63
TABLA 3.- SE PRESENTA LOS AMINOÁCIDOS INTERACTUANTES EN CADA UNA DE LAS DIEZ ESTRUCTURAS DOCKEADAS PARA LA ACARBOSA (ACB).	68
TABLA 4.- SE PRESENTA LOS AMINOÁCIDOS INTERACTUANTES EN CADA UNA DE LAS DIEZ ESTRUCTURAS DOCKEADAS PARA LA ANNONACIN A (ANA).	73
TABLA 5.- SE PRESENTA LOS AMINOÁCIDOS INTERACTUANTES EN CADA UNA DE LAS DIEZ ESTRUCTURAS DOCKEADAS PARA LA CIS-ANNONACIN-10-ONE (CAO).	78
TABLA 6.- SE PRESENTA LOS AMINOÁCIDOS INTERACTUANTES EN CADA UNA DE LAS DIEZ ESTRUCTURAS DOCKEADAS PARA LA GIGANTETRONENIN (GTN).	83



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN LA SECRECIÓN DE INSULINA EN LAS CÉLULAS B EN CONDICIONES FISIOLÓGICAS (A) Y MECANISMOS QUE CONDUCEN A LA DISFUNCIÓN (B) (16).	24
FIGURA 2. SITIOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DM2(20)	27
FIGURA 3. MECANISMO ESQUEMÁTICO DEL INHIBIDOR DE LA A-GLUCOSIDASA PARA REDUCIR EL NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE.(20).....	33
FIGURA 4. ESTRUCTURA DE LA 5NN8 AL FINALIZAR LA SIMULACIÓN DE DINÁMICA MOLECULAR EN UN ENSAMBLE NPT	58
FIGURA 5. ESTRUCTURA 2D DE LA ACARBOSA, ID: 41774	59
FIGURA 6. ESTRUCTURA 2D DE LA ANNONACIN A, ID: 179866	60
FIGURA 7. ESTRUCTURA 2D DE LA GIGANTETREONENIN, ID: 6439484	60
FIGURA 8. ESTRUCTURA 2D DE LA CIS-ANNONACIN-10-ONE, ID: 131753156.....	61
FIGURA 9. PREDICCIÓN DE LOS SITIOS ACTIVOS DE PROTEÍNA ALFA-GLUCOSIDASA MEDIANTE EL SERVIDOR POCKDRUG: POCKET	62
FIGURA 10.- LAS 10 ESTRUCTURAS MÁS PROBABLES OBTENIDAS DESDE EL AUTODOCK VINA PARA LA ACARBOSA (ACB).	65
FIGURA 11. ALFA-GLUCOSIDASA INTERACTUANDO CON ACARBOSA EN EL EVENTO 759.....	66
FIGURA 12. AMPLIACIÓN DE LA ZONA DE INTERACCIÓN DE LA ALFA-GLUCOSIDASA CON ACARBOSA EN EL EVENTO 759	67
FIGURA 13.- LAS 10 ESTRUCTURAS MÁS PROBABLES OBTENIDAS DESDE EL AUTODOCK VINA PARA LA ANNONACIN A (ANA).	70
FIGURA 14. ALFA-GLUCOSIDASA INTERACTUANDO CON ANNONACIN A DEL EVENTO 2920.....	71
FIGURA 15. AMPLIACIÓN DE LA ZONA DE INTERACCIÓN DE LA ALFA-GLUCOSIDASA CON ANNONACIN A EN EL EVENTO 2920	72
FIGURA 16.- LAS 10 ESTRUCTURAS MÁS PROBABLES OBTENIDAS DESDE EL AUTODOCK VINA PARA LA CIS-ANNONACIN-10-ONE (CAO)......	75
FIGURA 17. ALFA-GLUCOSIDASA INTERACTUANDO CON CIS-ANNONACIN-10-ONE EN LA DEL EVENTO 3143....	76
FIGURA 18. AMPLIACIÓN DE LA ZONA DE INTERACCIÓN DE LA ALFA-GLUCOSIDASA CON CIS-ANNONACIN-10-ONE EN EL EVENTO 3143	77
FIGURA 19.- LAS 10 ESTRUCTURAS MÁS PROBABLES OBTENIDAS DESDE EL AUTODOCK VINA PARA LA GIGANTETRONENIN (GTN).	80
FIGURA 20. ALFA-GLUCOSIDASA INTERACTUANDO CON GIGANTETRONENIN DEL EVENTO 319	81
FIGURA 21. AMPLIACIÓN DE LA ZONA DE INTERACCIÓN DE LA ALFA-GLUCOSIDASA CON GIGANTETRONENIN EN EL EVENTO 319 GTN-319.....	82

INTRODUCCIÓN:

La Diabetes Mellitus (DM) es un trastorno endocrino crónico del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, caracterizado por el aumento de glucosa en ayunas y postprandial. Existe una proyección alarmante de 642.7 millones de adultos con la enfermedad para 2030 (1). Los dos tipos más comunes son la DM tipo 1 y tipo 2. La DM tipo 1 está asociada a una falla en la producción de insulina causada por la destrucción de células β del páncreas a través de una respuesta autoinmune, mientras que la DM tipo 2 está caracterizada por la resistencia y reducción de producción de insulina (2). La DM tipo 2 es el tipo más común de diabetes y representa más del 90% de los tipos de DM, El principal enfoque para el manejo de DM tipo 2 es disminuir la hiperglucemia posprandial mediante varios grupos de fármacos que actúan sobre diferentes dianas terapéuticas (3).

Los inhibidores de la enzima alfa glucosidasa son un grupo de fármacos que se utilizan comúnmente como monoterapia en Diabetes leve y en combinación con otros medicamentos orales o insulina para la diabetes más avanzada (4). Los inhibidores de la alfa-glucosidasa son fármacos que cumplen un rol importante en el metabolismo de carbohidratos consumidos por dieta teniendo como resultado la reducción de la hiperglucemia posprandial (5). Sin embargo estos inhibidores de la alfa-glucosidasa presentan efectos secundarios como dolor de estómago, gases o hinchazón estomacal, es por tal motivo que existe la necesidad de seguir buscando nuevos fármacos antidiabéticos que no posean efectos secundarios para mejorar la calidad de vida del paciente diabético (6).

Los productos de origen natural, principalmente de origen vegetal, son la principal fuente para descubrir candidatos prometedores con gran importancia en los próximos programas de desarrollo de fármacos (7). En países en vías de desarrollo, particularmente, las plantas medicinales se utilizan para tratar la diabetes para superar la carga del costo de los

medicamentos convencionales para la población (8). Entre ellas, varias especies de la familia Annonaceae se utilizan comúnmente para el tratamiento de la DM, como la *Annona muricata* (9). Sin embargo, existe escasez de información que demuestre las propiedades inhibitoras de acetogeninas sobre la α -glucosidasa con relación a su actividad antidiabética. Por lo tanto, el presente trabajo de investigación tiene como objetivo determinar las energías de interacción presentes en *Annona muricata* al interactuar con la enzima alfa-glucosidasa.





CAPITULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1. Enunciado del Problema

La diabetes representa un desafío para la salud pública global debido a su creciente prevalencia y las complicaciones graves que desarrolla como enfermedad cardiovascular, neuropatía, nefropatía, retinopatía. Estas complicaciones no solo disminuyen la calidad de vida de los pacientes, sino que también resultan en una mayor morbilidad y una reducción significativa en los años de vida saludable. Además, el tratamiento y manejo de la diabetes imponen una carga económica sustancial en los sistemas de salud y en los pacientes. Los tratamientos actuales, aunque efectivos para controlar los niveles de glucosa en sangre, pueden estar asociados con efectos secundarios adversos significativos, la búsqueda de nuevos tratamientos más seguros podría aumentar la adherencia al tratamiento, mejorando así los resultados a largo plazo y reduciendo la progresión de la enfermedad y sus complicaciones.

1.1.2. Descripción del Problema

1.1.2.1. Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Ingeniería Biomédica
- Línea: Endocrinología

1.1.2.2. Análisis u operacionalización de Variables

	Variable	Indicador	Unidad/Categoría	Escala
Obtención de estructuras	Alfa-glucosidasa	Presencia de proteína	Residuos(aminoácidos)	Cuantitativa discreta
	"Acetogeninas"	Presencia de Compuesto	Residuos(aminoácidos)	Cuantitativa discreta
Simulación de la dinámica molecular	Número de moléculas	Presencia de moléculas	Átomos	Cuantitativa discreta
	Volumen Total	Volumen de distribución	L/Kg	Cuantitativa continua de razón
	Temperatura	Directo	Grados(C°) Celsius	Cuantitativa continua de intervalo
	Tiempo de simulación	Directo	Nanosegundos(ns)	Cuantitativa discreta
Análisis de las interacciones moleculares	Sitios activos	Presencia de sitios activos	Número de sitios activos	Cuantitativa discreta
	Interacciones de Van-der-Waals	Energía atómica de contacto	Kcal/mol-1 – kJ/mol-1	Cuantitativa continua de razón

1.1.2.3. Interrogantes básicas

¿Será posible que algunos metabólicos secundarios, sean capaces de inhibir la alfa-glucosidasa a nivel intestinal y de esta manera regular la absorción de glucosa al torrente sanguíneo?

1.1.2.4. Tipo de Investigación

Investigación descriptiva básica

1.1.2.5. Diseño de Investigación

Experimental

1.1.2.6. Nivel de investigación

Nivel experimental in silico exploratorio

1.1.3. Justificación del problema

1.1.3.1. Justificación Científica

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas que puede llevar a ocasionar múltiples complicaciones e inclusive la muerte. A pesar de los enfoques de cambios de calidad de vida y tratamiento aún existen desafíos significativos como son efectos secundarios y baja efectividad de algunos fármacos actuales. Es por tal motivo que la búsqueda de nuevas terapias como el empleo de compuestos naturales derivados de plantas como la *Annona muricata* nos ofrece una estrategia prometedora. En esa misma línea, entender el mecanismo molecular de las interacciones de las acetogeninas con la enzima alfa-glucosidasa nos proporcionara información importante para el diseño de fármacos más efectivos con menos efectos adversos

Por tal motivo esta investigación no solo nos permitirá conocer sobre los beneficios posibles de *Annona muricata* en el tratamiento de Diabetes Mellitus, sino que nos dará la posibilidad de nuevas opciones de terapias que posean mayor seguridad y eficacia para el tratamiento de Diabetes Mellitus.

1.1.3.2. Justificación social

La diabetes mellitus es la enfermedad crónica no transmisible más común en las sociedades contemporáneas de todo el mundo que representan una carga de enfermedad importante en términos de morbilidad, mortalidad y discapacidad. Es por tal motivo que es tan importante llegar al diagnóstico y ofrecer diversas opciones de tratamiento para mejorar su calidad de vida y reducir el impacto de la condición en su vida diaria.

1.1.3.3. Originalidad

La presente investigación busca fomentar el estudio de nuevos fármacos con diversos mecanismos de acción para el tratamiento de Diabetes Mellitus a partir del uso de plantas medicinales como la *Annona Muricata*.

1.1.3.4. Factibilidad

El estudio de las interacciones de acetogeninas presentes en *Annona Muricata* es posible gracias al uso de dinámica molecular mediante el uso de herramientas computacionales bioinformáticas.

1.1.3.5. Justificación personal

En lo personal, mediante la presente investigación pretendo impulsar nuevos estudios científicos para poder consolidar conocimientos en el área científica de Endocrinología y Bioinformática, impulsando el desarrollo de nuevos fármacos en el tratamiento de Diabetes Mellitus.

1.2. Objetivos:

1.2.1. Objetivo General:

- Determinar las energías de interacción de los acetogeninas presentes en *Annona muricata* al interactuar con la enzima alfa-glucosidasa.

1.2.2. Objetivos Específicos:

- Identificar las estructuras en bases de datos de acetogeninas presentes en *Annona muricata* y de la enzima alfa-glucosidasa humana.
- Generar el campo de fuerza en la aproximación de OPLS-AA para las acetogeninas.
- Estabilizar en la zona de equilibrio en condiciones fisiológicas de la alfa-glucosidasa y las acetogeninas presentes en *Annona muricata*.
- Determinar estructuras interactuantes más probables mediante acoplamiento molecular "Docking" para las acetogeninas interactuando con la alfa glucosidasa.

1.3. MARCO CONCEPTUAL

1.3.1. Diabetes Mellitus

1.3.1.1. Definición

La Diabetes Mellitus se define como un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por el aumento de la glicemia de forma crónica como consecuencia de defectos a nivel de la secreción o acción de la insulina (10). La insulina cumple un rol importante como hormona anabólica sobre el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos (11). Principalmente, la

enfermedad afecta al músculo esquelético y tejido adiposo, pero también se ve afectado el hígado sobre sus receptores de insulina, el sistema de transducción de señales y/o enzimas o genes efectores (12). Los síntomas que se van a presentar por causa de la hiperglicemia son la polidipsia, polifagia, pérdida de peso y problemas de visión, la duración y tipo de diabetes van a determinar la gravedad de estos síntomas, por tal motivo algunos pacientes diabéticos van a ser asintomáticos durante los primeros años de la enfermedad (10). La diabetes no controlada puede traer consecuencias directas que ponen en peligro la vida como la hiperglicemia con cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetósico (12).

1.3.1.2. Epidemiología

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) a través de su Atlas de Diabetes del 2021 reportó 536.6 millones de casos y 6.7 millones de muertes asociadas a la enfermedad. El gasto total en salud debido a la diabetes ascendió a 966 mil millones de dólares durante el año 2021. Se proyecta que para el año 2045 existan 783.2 millones de casos, de los cuales el 94% de los nuevos casos se producirán en países de ingresos medios y bajos, donde se espera un crecimiento demográfico mayor (1).

En las áreas urbanas se encuentran la mayor cantidad de personas con diabetes (360.0 millones) en comparación de los que viven en áreas rurales (176.6 millones). La región de Oriente Medio y África del Norte tiene la prevalencia comparativa más alta de diabetes (18,1%) en personas de 20 a 79 años en 2021, mientras que la Región de África tiene la prevalencia comparativa más baja (5.3%) , la cual puede atribuirse a los bajos niveles de urbanización y baja prevalencia de sobrepeso y obesidad (1).

Las bajas tasas de diagnóstico son resultado de un acceso insuficiente a la atención sanitaria y poca capacidad de los sistemas de salud actuales. En el año 2021 se observó que 239.7 millones de adultos que viven con diabetes desconocían de su diagnóstico (1).

En el Perú, el 5,1% de personas mayores de 15 años fue diagnosticada de diabetes mellitus en algún periodo de su vida, el 69.4% de la población con diagnóstico recibió tratamiento en los últimos 12 meses (13).

1.3.1.3. Clasificación

1.3.1.3.1. Diabetes tipo 1

Causada por la destrucción autoinmune de las células β del páncreas ocasionando una deficiencia absoluta de insulina. Se diagnostica con mayor frecuencia en niños y adolescentes, quienes van a requerir terapia de reemplazo de insulina exógena de por vida (12,14).

1.3.1.3.2. Diabetes tipo 2

Causada por una pérdida progresiva no autoinmune de la secreción correcta de insulina de las células β del páncreas, usualmente asociado a resistencia a la insulina y síndrome metabólico (14).

1.3.1.3.3. Diabetes gestacional

Diabetes que es diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era una diabetes manifestada antes de la gestación (14).

1.3.1.3.4. Tipos específicos de diabetes debido a otras causas.

Síndromes de Diabetes monogénica como son la diabetes neonatal, enfermedades del páncreas exocrino como fibrosis quística y pancreatitis, inducidas por fármacos o sustancias químicas como uso de glucocorticoides en tratamiento de VIH (14).

1.3.1.4. Factores de riesgo

1.3.1.4.1. Genética

Existen un amplio número de componentes genéticos que se encuentran asociados a la DM2. Los loci de susceptibilidad de la DM2 fueron descubiertos a través de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) desde principios de 2007, se han identificado al menos 75 loci de susceptibilidad relacionados a DM2 que son posibles objetivos terapéuticos.

Respecto al componente hereditario aproximadamente el 40% de los familiares de 1er grado de consanguinidad pueden desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (15).

1.3.1.4.2. Estilo de vida

Los factores de estilo de vida son muy importantes en el desarrollo de la DM2 como el tabaquismo, sedentarismo, inactividad física, dieta y el consumo de alcohol. La obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m) es el factor de riesgo de mayor importancia debido a que influye en el desarrollo de la resistencia a insulina (15).

1.3.1.4.3. Metagenoma intestinal

Recientemente algunos estudios demostraron que el metagenoma intestinal es un factor en el desarrollo de DM2, el estudio sugiere que los pacientes presentan un grado moderado de disbiosis microbiana intestinal con disminución de varias bacterias que producen butirato (15).

1.3.1.5. Fisiopatología

1.3.1.5.1. Fisiología de las células β

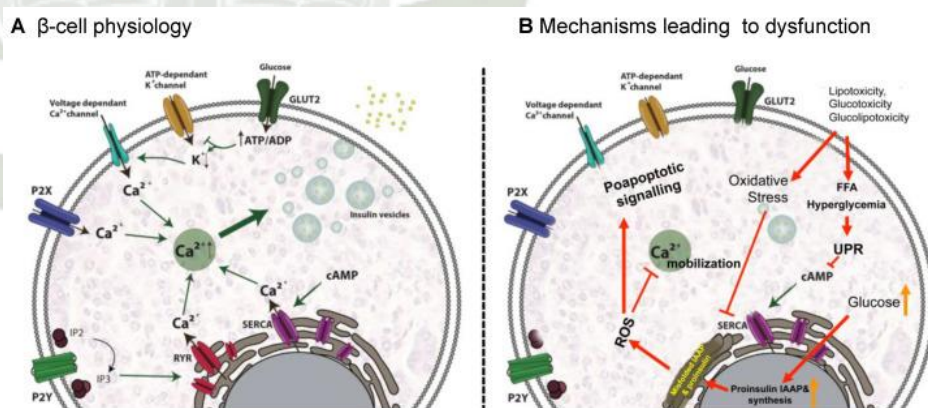
La disfunción de las células β está asociada tradicionalmente con su muerte, no obstante, se sugiere que la disfunción de las células β en la DM2 podría estar causada por una red más compleja de interacciones entre vías moleculares y el medio ambiente.

En un estado nutricional excesivo como lo es la obesidad se suele presentar hiperglicemia e hiperlipidemia que favorecen la resistencia a insulina y la inflamación crónica. Las células β gracias a la susceptibilidad genética están sujetas a presiones tóxicas como inflamación, estrés oxidativo/metabólico, estrés amiloide, estrés del retículo endoplásmico, con el potencial de llevar a una pérdida de la integridad de los islotes (16).

En la Figura 1.A la liberación de insulina que se desencadena principalmente por una respuesta a altas concentraciones de glucosa y la glucosa se internaliza principalmente a través del transportador GLUT2. El catabolismo de la glucosa aumenta la relación ATP/ADP, los canales de potasio dependientes de ATP

se cierran, lo que provoca la despolarización de la membrana y la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje. Este último permite la entrada de Ca^{2+} que desencadena la exocitosis de insulina. Los canales de Ca^{2+} adicionales como P2X, P2Y, SERCA y RYR contribuyen a la movilización de Ca^{2+} y la secreción de insulina (16).

En Figura 1.B la hiperglucemia y la hiperlipidemia promueven el estrés oxidativo que conduce a la generación de ROS que inhibe la movilización de Ca^{2+} y activa señales proapoptóticas. Además, un exceso de ácidos grasos libres y la hiperglucemia conducen a la activación de las vías de respuesta apoptótica de la proteína desplegada (UPR) y a la generación de estrés en el RE. Los niveles elevados sostenidos de glucosa aumentan la biosíntesis de proinsulina y IAAP, que generan ROS (16).



GLUT2: transportador de glucosa 2, P2X: receptor purinérgico X; P2Y: receptor purinérgico Y; IP2: inositol 1,3-bisfosfato; IP3: inositol 1,4,5-trifosfato; RYR: canal receptor de rianodina; SERCA: retículo sarcoendoplasmático Ca^{2+} -ATPasa; FFA: ácido graso libre, ROS: especies reactivas de oxígeno; UPR: respuesta de proteína desplegada.

FIGURA 1. Vías de señalización implicadas en la secreción de insulina en las células β en condiciones fisiológicas (A) y mecanismos que conducen a la disfunción (B) (16).

1.3.1.5.2. Condiciones patológicas que perpetúan la DM2

La dieta occidental que se caracteriza por ser alta en calorías contiene gran cantidad de carbohidratos y grasas que terminan elevando la glucosa en sangre, lipoproteínas circulantes de baja densidad (VLDL), quilomicrones y triglicéridos. Esto induce al aumento de concentraciones de especies reactivas de oxígeno (ROS) que asimismo llevan a una generación anormal de moléculas inflamatorias. El aumento marcado y sostenido de los niveles de ROS contribuyen de una forma significativa en la patogénesis de la DM2 y la resistencia a la insulina (16).

1.3.1.6. Diagnóstico

La diabetes mellitus se diagnostica con las siguientes pruebas: glucosa en ayunas, glucosa aleatoria, prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) o hemoglobina A1c (HbA1c).

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Diabetes Mellitus (17).

	Diabetes Mellitus	Mayor riesgo de diabetes (Pre-diabetes)
Glucosa aleatoria	≥ 200 mg/dl en 2 días o ≥ 200 mg/dl + síntomas clásicos	-
Glucosa en ayunas	≥ 126 mg/dl en 2 días	≥ 100 mg/dl, pero < 126 mg/dl

Prueba de tolerancia	≥ 200 mg/dl dos	Glucosa ≥ 140
oral a la glucosa	horas después de la	mg/dl, pero
	prueba	< 200 mg/dl
HbA1c	$\geq 6.5\%$	$\geq 5.7\%$ pero
		$< 6.5\%$

1.3.1.7. Prevención

Varios ensayos clínicos han probado la hipótesis que la modificación del estilo de vida puede prevenir la DM2. Las intervenciones en el estilo de vida comprenden enfocarse en la nutrición y el aumento de la actividad física, para lograr el objetivo de perder peso (18).

Se han estudiado varios medicamentos para evaluar su eficacia para prevenir o retrasar el desarrollo de DM2, muchos presentan tasas de morbilidad reducidas, no obstante, solo la metformina y la cirugía bariátrica cuentan con estudios suficientes para mostrar una disminución en la tasa de mortalidad (18).

Existen otras intervenciones farmacológicas que han sido eficaces para disminuir la DM2 de nueva aparición. Los inhibidores de la enzima alfa-glucosidasa como la acarbosa mostraron una reducción en un 25% de la DM2 de nueva aparición (19).

1.3.1.8. Tratamiento

Han surgido varias terapias orales no basadas en insulina para el tratamiento de la DM tipo 2, en la Figura 2. se observa a que nivel actúan.

Estos se clasifican en los siguientes:

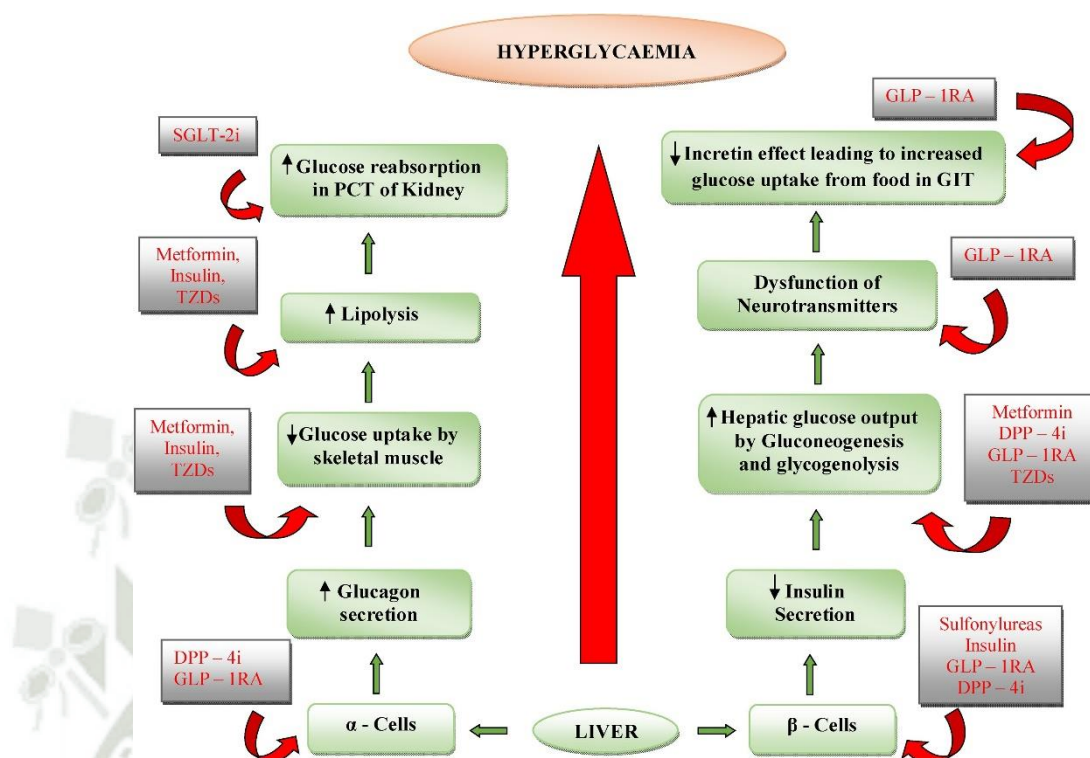


FIGURA 2. Sitios de acción de los fármacos para el tratamiento de la DM2 (20)

1.3.1.8.1. Secretagogos de insulina

Estos tipos de medicamentos (especialmente sulfonilureas y meglitinidas) funcionan incrementando la liberación de insulina por parte del páncreas al unirse al receptor de sulfonilurea (SUR) presente en el canal de potasio sensible al ATP en las células beta pancreáticas (21).

Los efectos adversos habituales de las sulfonilureas involucran síntomas de hipoglucemia, tales como vértigo, sudoración, desorientación y ansiedad. Además, pueden provocar aumento del apetito, ganancia de peso, erupciones cutáneas, malestar estomacal y cambios en el color de la orina (22).

1.3.1.8.2. Biguanidas

Su acción consiste en mejorar la sensibilidad del organismo a la insulina endógena, reduciendo la absorción de glucosa en el intestino y disminuyendo la producción de glucosa por parte del hígado. Las biguanidas reducen la síntesis de glucosa hepática al inhibir la gluconeogénesis y estimular la glucólisis. Además, potencian la señalización de la insulina al incrementar la actividad de los receptores de insulina (23). Algunas moléculas son la Metformina, Fenformina y Buformina.

Las biguanidas no provocan hipoglucemia ni inducen aumento de peso, muestran efecto antihipertrigliceridémico y propiedades vasoprotectoras. Las biguanidas tienen efectos adversos comunes de malestar gastrointestinal, que incluyen diarrea, calambres, náuseas, vómitos y aumento de la flatulencia. Su uso a largo plazo se asocia con una menor absorción de vitamina B12 (24).

1.3.1.8.3. Sensibilizadores de insulina

Los sensibilizadores de insulina, conocidos también como agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR), son responsables de regular el metabolismo de las proteínas y los carbohidratos, así como de mantener la homeostasis de la glucosa. Este grupo constituye una superfamilia de receptores de hormonas nucleares, que actúan como factores de transcripción activados por ligandos (25).

Los agonistas de PPAR γ comúnmente llamados tiazolidinedionas o "glitazonas", se utilizan para incrementar la sensibilidad celular

a la insulina. Además, reducen la producción y absorción sistémica de ácidos grasos. La activación de PPAR γ mejora la captación de glucosa por parte de los músculos esqueléticos y reduce la producción de glucosa al retardar la gluconeogénesis. Los compuestos de primera generación en esta clase incluyen la Pioglitazona, Rosiglitazona y Ciglitazona. Estos medicamentos están relacionados con efectos secundarios comunes como edemas, aumento de peso, edema macular e insuficiencia cardíaca. Su combinación con otros fármacos antidiabéticos puede provocar hipoglucemia, además de reducir el hematocrito y los niveles de hemoglobina, y aumentar el riesgo de fracturas óseas (26).

1.3.1.8.4. Análogos de amilina

La amilina es una hormona compuesta por una cadena única de 37 aminoácidos que se produce junto con la insulina en las células β del páncreas. Su función incluye la regulación del vaciamiento gástrico, la supresión de la secreción de glucagón y la modulación del apetito, lo que contribuye a mantener niveles adecuados de glucosa tanto en ayunas como después de las comidas (27).

La amilina no se utiliza como medicamento debido a su agregación y su insolubilidad en forma de solución. Por este motivo, se han desarrollado análogos químicos que imitan su acción. Estos análogos de amilina, disponibles en forma inyectable, se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2. Se administran antes de las comidas y actúan de manera similar

a la amilina natural. El acetato de pramlintida (comercializado como Symlin®) es uno de los medicamentos disponibles en esta categoría y se administra por vía subcutánea (28).

Los efectos secundarios más comunes de los análogos de amilina incluyen náuseas, vómitos, dolor de cabeza e hipoglucemia cuando se administran junto con insulina. Sin embargo, estos efectos secundarios tienden a desaparecer a medida que el paciente se adapta al tratamiento (29).

1.3.1.8.5. Miméticos de incretina (agonistas de GLP-1 e inhibidores de DPP-IV)

Los péptidos similares al glucagón (GLP) y al polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) son considerados incretinas o péptidos endógenos del intestino. Estas incretinas, como grupo de hormonas metabólicas naturales, desencadenan una reducción en los niveles de glucosa en la sangre (30).

Al aumentar la secreción de insulina e inhibir la liberación de glucagón los miméticos de incretina, al replicar estas acciones, contribuyen a la reducción de los niveles de HbA1c mediante la disminución de la glucosa en sangre. Sin embargo, presentan efectos secundarios como diarrea, náuseas, vómitos, dolores de cabeza, mareos, aumento de la sudoración, indigestión, estreñimiento y pérdida de apetito (31).

Los agonistas del receptor de GLP-1 son recomendados como terapia complementaria para pacientes cuyos niveles de HbA1C no alcanzan el objetivo deseado después de tres meses de

tratamiento con metformina. También se recomiendan como tratamiento de primera línea en sustitución de la metformina para pacientes que no toleran o tienen contraindicada la misma. Son particularmente adecuados para el tratamiento temprano de la diabetes tipo 2, ya que estimulan la secreción de insulina y suprimen la liberación de glucagón solo cuando los niveles de glucosa en sangre están elevados, minimizando así el riesgo de hipoglucemia (31,32).

1.3.1.8.6. Antagonistas/inhibidores del cotransportador 2 de glucosa y sodio

La reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal (TCP) se lleva a cabo mediante un transportador facilitador de glucosa (GLUT), que opera de forma pasiva, y un cotransportador activo de glucosa y sodio (SGLT). Los inhibidores de SGLT2 actúan sobre el SGLT2 presente en el TCP, bloqueando su función y evitando así la reabsorción de glucosa, lo que resulta en una mayor excreción de glucosa a través de la orina (33).

Los fármacos disponibles en esta categoría incluyen Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina, Ipragliflozina, Luseogliflozina y Tofogliflozina. Los inhibidores de SGLT2 se utilizan solos o en combinación con otros medicamentos como metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas, además de ser una opción como complemento de la terapia con insulina (34).

1.3.1.8.7. Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Las enzimas alfa-glucosidasa y alfa-amilasa desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de los carbohidratos. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa retardan la absorción de carbohidratos en el tracto gastrointestinal al desplazar los carbohidratos no digeridos hacia la parte inferior del intestino delgado y el colon. Este tipo de fármacos ayuda a reducir la hiperglucemia posprandial (20).

Estos inhibidores son sacáridos que actúan como competidores de las enzimas del intestino delgado, lo que ralentiza la digestión de carbohidratos como el almidón. Esto resulta en una entrada más gradual de glucosa al torrente sanguíneo, lo que lleva a una disminución de la hiperglucemia posprandial. En la **Fig. 3** se observa el mecanismo del inhibidor de la enzima alfa-glucosidasa (20).

La Acarbosa, originalmente extraída de *Actinomyces utahensis*, se convirtió en el primer inhibidor de alfa-glucosidasa (AGI), funcionando como un competidor para la enzima alfa-glucosidasa. Voglibosa y Miglitol son otros AGI empleados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (35,36).

Estos medicamentos tienen beneficios para reducir los niveles de azúcar en sangre después de las comidas cuando generalmente se combinan con otros medicamentos para la diabetes y, por lo tanto, reducen la HbA1c (37). Ayudan a elevar los niveles de GLP-1 después de las comidas, lo que ayuda a retrasar la digestión y

disminuir el apetito. Los efectos secundarios de los AGI generalmente incluyen hinchazón, flatulencia e irritación gastrointestinal que pueden recuperarse en pocas semanas (38). Los inhibidores de la alfa-glucosidasa no se recomiendan si la persona tiene una enfermedad inflamatoria intestinal como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, obstrucción intestinal, trastorno digestivo intestinal, cetoacidosis diabética; una condición en la que el cuerpo quema grasas en lugar de carbohidratos para obtener energía. No se recomienda la acarbosa si el paciente tiene una úlcera en el intestino grueso, cirrosis hepática y mujeres embarazadas (38,39).

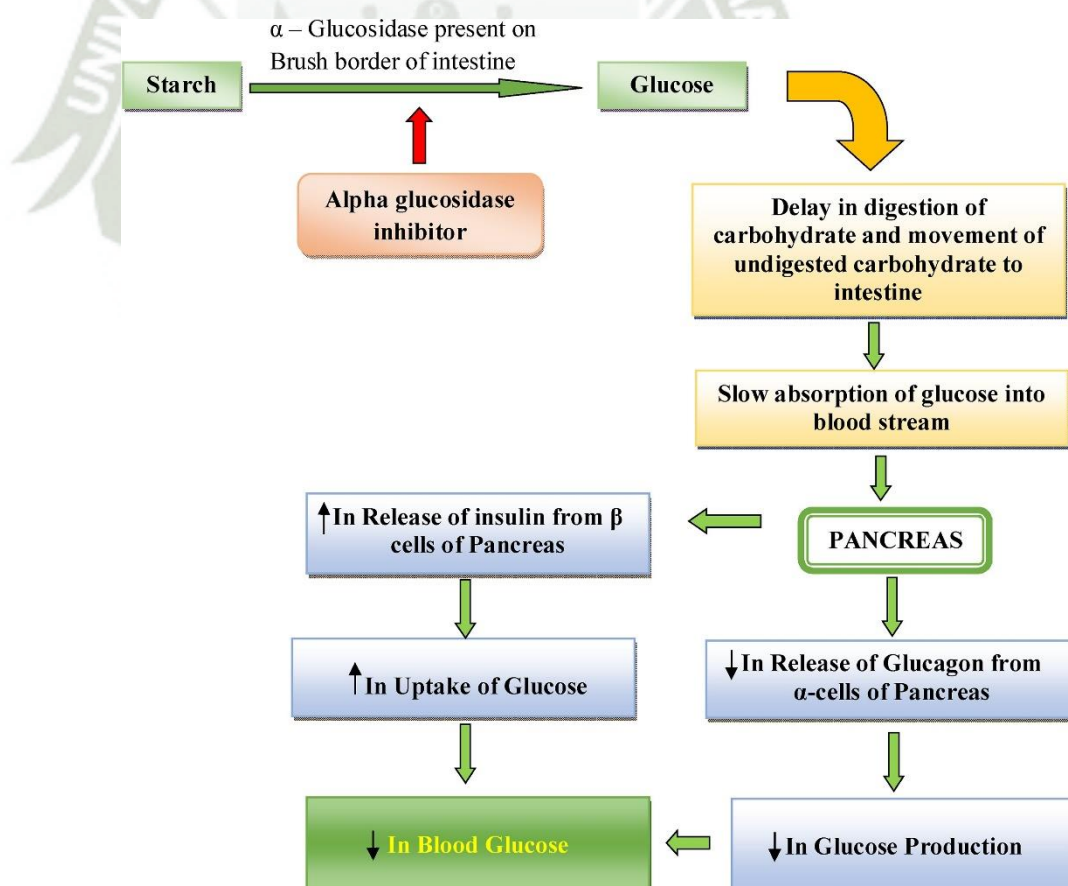


FIGURA 3. Mecanismo esquemático del inhibidor de la α -glucosidasa para reducir el nivel de glucosa en sangre (20).

1.3.2. *Annona Muricata*

1.3.2.1. Definición

A. muricata es un árbol frutal tropical de tierras bajas de la familia Annonaceae. También conocida con los nombres de graviola, guanábana, durian belanda y guanábana (40). Esta planta se distribuye ampliamente por el sudeste asiático, América del Sur y las selvas tropicales de África. El árbol crece en altitudes inferiores a 1200 metros sobre el nivel del mar, con una humedad relativa del 60-80%, un rango de temperatura de 25-28 °C y con más de 1500 mm de precipitación anual (41).

1.3.2.2. Usos medicinales

Todas las partes de *A. muricata* han sido utilizadas durante siglos para el tratamiento de dolencias y heridas, su método de preparación varía desde consumo directo, aplicaciones tópicas, ingestión directa, decocciones y jugos (42). *A. muricata* ha sido utilizada para tratar una gran variedad de afecciones como hipertensión, diabetes, cáncer, enfermedades respiratorias e infecciones bacterianas (41). Algunos usos ya se encuentran respaldados por investigación científica a través de estudios in vitro e in vivo. Aunque existan diferencias teóricas entre la medicina moderna y la tradicional, ambos enfoques son complementarios (40).

1.3.2.3. Efectos farmacológicos

A través de amplios exámenes fitoquímicos de las diferentes partes de *A. muricata* se han identificado 212 metabolitos secundarios como las acetogeninas, alcaloides, compuestos fenólicos y megastigmanos (43).

A. muricata presenta actividad anticancerígena debido a su actividad citotóxica contra las células cancerosas a través de varios mecanismos (inhibición de metaloproteinasas de la matriz, inducción de apoptosis mediante regulación positiva de Bax, detención del ciclo celular en fase G0/G1, etc) (41).

Debido a su gran concentración de flavonoides, taninos y ácidos fenólicos se posee un efecto antioxidante, antiinflamatoria y gastro protectora (41). El extracto de *A. muricata* puede disminuir la acidez del estómago y revertir de forma significativa la pérdida de mucosa de la pared gástrica (40). *A. muricata* manifestó actividad antiulcerosa mediante la eliminación de especies reactivas de oxígeno y protección contra daños a la pared gástrica en ratas con lesión gástrica inducida por etanol (44).

A. Muricata presenta propiedades antihipertensivas, el mecanismo es el bloqueo de canales de iones de calcio en lugar de activar mecanismos dependientes del endotelio y del óxido nítrico. que reducen la presión arterial (41). Se observó que en ratas normotensas se presentó una disminución significativa de la presión arterial (45).

Extractos de *A. muricata* han mostrado actividad antibacteriana contra bacterias grampositivas y gramnegativas comparables con la Estreptomicina (42). Extractos etanólicos del tallo y la corteza mostraron

actividad antiviral in vitro contra el virus del herpes simple (46). Se demostró que algunas acetogeninas poseen actividad inhibitoria contra proteínas de pico del SARS-Cov-2 en estudios in silico (47).

1.3.2.4. Actividad hipoglicemiante

Extractos de la fruta de *A. muricata* presentaron la capacidad de inhibir enzimas claves para la diabetes mellitus tipo 2 (alfa-amilasa y alfa-glucosidasa), asimismo demostró que el pericarpio de *A. muricata* tenía mayores propiedades de inhibición de enzimas en comparación de otras partes (48).

La pulpa y la hoja de *A. muricata* demostró capacidades significativas altas para inhibir la enzima alfa-amilasa y alfa-glucosidasa y poder minimizar la tasa de asimilación de glucosa en sangre después de alimentación. La investigación sugiere que las acetogeninas pueden ser causantes de estas observaciones (49).

Dosis únicas diarias de extracto acuoso de *A. muricata* redujeron significativamente las concentraciones de glicemia en ratas diabéticas inducidas por estreptozocina y provocaron un aumento significativo de niveles de insulina sérica. Aunque no se pudieron establecer mecanismos exactos de acción, algunos de los componentes químicos de la planta sean probablemente responsables de estos efectos (50).

La administración intraperitoneal diaria de 100 mg/kg en ratas diabéticas durante 15 días presentó una disminución significativa de los niveles de glucosa en sangre, asimismo resultó un aumento estadísticamente significativo en el peso corporal a pesar de una disminución en la ingesta

de líquidos y alimentos, el cual es un indicador de un mejor control glucémico (51).

1.3.2.5. Acetogeninas

Las acetogeninas son una clase única de metabolitos secundarios C-35/C37 derivados de ácidos grasos de cadena larga (C-32/C34) mediante la vía de los policétidos. Por lo general, se forman por una combinación de ácidos grasos con una unidad de 2-propanol en C-2 que forma una γ -lactona α,β -insaturada metil-sustituida (52).

Desde el descubrimiento de la uvaricina(primer acetogenina) de *Uvaria accuminata* en 1982, se han descubierto más de 500 acetogeninas en las diferentes partes de las plantas de la familia Annonaceae (53). Se han aislado en total más de 100 acetogeninas en todos los órganos de *A. muricata* y se identifican como el compuesto predominante (42).

Las acetogeninas son regularmente sustancias cerosas con las que es difícil trabajar debido a su escasa solubilidad en agua (54). No obstante en sistemas de administración adecuados, penetran fácilmente en las células y ejercen efectos biológicos (55).

1.3.3. Bioinformática

1.3.3.1. Definición

La bioinformática es un campo interdisciplinario que se enfoca en desarrollar técnicas y software para entender la información biológica. Fusiona biología, informática, ingeniería de datos, matemáticas y estadística con el fin de analizar y dar sentido a los datos derivados del estudio de la vida (56). El Proyecto Genoma Humano abrió la puerta de

esta ciencia al área biomédica (57). Esta disciplina se enfoca en la investigación interdisciplinaria entre las ciencias informáticas y las ciencias experimentales de la vida, como la biología y la biomedicina (bioquímica, biología celular, biología del desarrollo, genética, genómica, fisiología), con bases en matemáticas, física, química y estadística (58).

Las mediciones de todo el genoma han mejorado nuestra comprensión fundamental de la biología molecular de la salud y la enfermedad, y han permitido nuevas pruebas comerciales de diagnóstico, pronóstico y desarrollo de tratamientos personalizados. Hoy en día la bioinformática se define como “Avanzar en la comprensión científica de los sistemas vivos a través de herramientas computacionales” (ISCB), o como conceptualizar la biología en términos de moléculas y aplicar técnicas informáticas derivadas de disciplinas como las matemáticas aplicadas, la informática. y estadísticas para comprender y organizar la información asociada a estas moléculas, a gran escala (59).

1.3.3.2. Herramientas computacionales

Mediante el uso de software y hardware, la bioinformática procesa el gran tamaño de información biológica (minería de datos), la velocidad de cálculos y el empleo eficiente de tiempo. Las herramientas computacionales comprenden los softwares y las múltiples bases de datos accesibles en línea empleadas en el campo de la bioinformática. Estos recursos son empleados para examinar las secuencias de ADN y proteínas, siendo utilizados en instituciones de investigación,

laboratorios biomédicos, empresas farmacéuticas y centros especializados en bioinformática (58).

Para implementar estas herramientas, se requieren sistemas operativos y lenguajes de programación. Entre los sistemas operativos, se destaca Linux, mientras que los lenguajes de programación fundamentales incluyen Python, Java, C, C++, entre otros (60). Para facilitar la adaptación de los usuarios y los investigadores que utilizan el sistema operativo Windows, se ha habilitado el Subsistema de Windows para Linux (WSL), junto con programas como Ubuntu, que ofrecen una interfaz para la programación y el uso de comandos similares a los de Linux (61).

La información biológica requerida en el ámbito de la bioinformática está disponible en línea para toda la comunidad interesada. Para llevar a cabo análisis genómicos y de nucleótidos, se recurre a la colaboración de la International Nucleotide Sequence Database Collaboration (INSDC), que integra bases de datos como el DNA Data Bank of Japan (DDBJ), European Molecular Biology Laboratory (EMBL), National Center for Biotechnology Information (NCBI), entre otros (62). En cuanto a investigaciones relacionadas con proteínas, se cuenta con recursos como el Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB), UniProt, etc (63).

1.3.3.3. Diseño, obtención y modelamiento de proteínas

La comprensión del funcionamiento y la participación molecular de los sistemas biológicos se ve facilitada por el conocimiento y la predicción de la estructura tridimensional de las proteínas. Para llevar a cabo esta

predicción de la estructura proteica (PSP), se recurre a dos enfoques metodológicos principales: el modelado basado en plantillas (TBM) y la predicción de estructuras de novo. Estos enfoques se fundamentan en el análisis de bases de datos que contienen secuencias y estructuras de proteínas (64).

Para obtener una representación computacional precisa de la estructura molecular, se utilizan diversos métodos, como la cristalografía de rayos X, la criomicroscopía electrónica y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR). Los resultados de estos métodos se registran y almacenan en bases de datos especializadas. La teoría del PSP es el descubrimiento del estado nativo de las proteínas en forma de estructuras tridimensionales, en condiciones fisiológicas “in vivo”. Para la búsqueda conformacional de estos modelos estructurales, se usan los métodos de Monte Carlo (MC) y la Dinámica Molecular (MD) (64,65).

1.3.3.4. Mecánica Molecular y Dinámica Molecular

La Mecánica Molecular es una disciplina del modelado molecular matemático que representa las moléculas como esferas conectadas por resortes. Estos modelos se aplican en sistemas con energía variable, lo que permite observar la interacción de las partículas y su resistencia tanto al principio como al final de una simulación (66).

La Dinámica Molecular es una técnica de simulación computacional empleada en bioinformática, que facilita la exploración del espacio conformacional de péptidos y proteínas, así como su interacción en entornos naturales. Esta herramienta se utiliza para predecir interacciones moleculares desde un enfoque físico-químico (67).

La SDM, mediante ecuaciones de velocidad y de acuerdo con la fuerza física ejercida en cada partícula, permite efectuar un evento biológico en pequeños tiempos de integración, bajo el concepto de una simulación. Este procedimiento comienza con una configuración molecular, continúa con la descripción de las interacciones atómicas y el modelamiento, posteriormente se ejecuta una simulación y muestra el análisis de la trayectoria (64,68). Tras realizar este procedimiento, hay diferentes cálculos de análisis de la calidad estructural de las trayectorias como:

1.3.3.5. Análisis bioinformático

Para llevar a cabo el análisis, se recurre a la minería de datos, una técnica utilizada para explorar y examinar este vasto conjunto de información mediante el uso de software especializado y servidores en línea diseñados para investigaciones biológicas. Esta metodología de análisis es altamente confiable y de alta calidad, lo que permite su replicación en múltiples investigaciones en la actualidad. Entre los servidores empleados en esta investigación se incluyen PockDrug, AutoDock, PubChem, AlphaFold) (69,70).

1.3.3.6. Bioinformática clínica

Este nuevo campo se ha establecido como la vanguardia en la investigación de las ciencias biomédicas, estableciendo una conexión con la medicina personalizada de precisión o medicina genómica (71). Está dirigido hacia la medicina clínica, enfocándose en la identificación de estrategias de diagnóstico mediante el uso de biomarcadores genéticos y en el desarrollo de nuevos fármacos para estrategias de tratamiento.

Dentro de esta disciplina se incluyen el análisis de genomas, la determinación estructural de proteínas a partir de la genómica, así como el acoplamiento molecular o docking (interacciones entre ligandos y receptores) (72).

1.3.3.7. Acoplamiento proteína-Ligando (Docking)

Este método de investigación revela las múltiples interacciones entre diversos compuestos, ya sea entre proteínas y ligandos o entre proteínas mismas. Esta técnica se emplea para identificar posibles sitios activos y para verificar la existencia de interacciones en un entorno virtualmente configurado por el investigador. El objetivo principal es explorar las potenciales uniones entre la proteína y el ligando (73).

1.3.3.8. Validación de estructuras

Para validar las estructuras generadas a través del acoplamiento (docking), es esencial utilizar una aproximación probabilística para determinar cuántos péptidos forman uniones que son estadísticamente favorables, es decir, son compatibles en un entorno fisiológico. Es crucial categorizar el número y/o porcentaje de regiones que son favorables, permitidas y no permitidas. Este análisis, que se lleva a cabo una vez finalizada la dinámica molecular, permite al investigador verificar si los nuevos péptidos generados pueden ser replicables en entornos como in vitro, in vivo, entre otros (74,75).

1.4. Análisis de antecedentes investigativos

1.4.1. A nivel internacional

Autor: Kinsgley Chukwunonso Agu, Nkeiruka Eluehike, Reuben Oseikhumen Ofeimun, Deborah Abile, Godwin Ideho, Marianna Olukemi Ogedengbe, Priscilla Omozokpea Onose y Olusola Olalekan Elekofehinti

Título: Posibles potenciales antidiabéticos de *Annona muricata* (guanábana): inhibición de las actividades α -amilasa y α -glucosidasa

Resumen: *Annona muricata* se ha utilizado en el folclore en el tratamiento de la diabetes. Una estrategia importante para disminuir la hiperglucemia posprandial en la diabetes implica la inhibición de las enzimas hidrolizantes de carbohidratos como la α -amilasa y α -glucosidasa. Chukwunonso y colaboradores realizaron un estudio de los potenciales inhibidores in vivo, in vitro de las diferentes partes (pulpa de fruto, hoja, corteza de tallo y corteza de raíz) de *Annona muricata*. Además, realizaron un estudio del mecanismo de las interacciones entre las enzimas y la acetogenina aislada mediante diversas interpolaciones cinéticas y experimentos in silico. Los extractos metanólicos de pulpa de fruta y corteza de raíz inhiben mejor la amilasa plasmática y tisular in vivo. Los estudios in vitro revelaron que los extractos metanólicos de corteza de tallo, acetato de etilo de pulpa de fruta y diclorometano de hojas inhibían mejor la actividad de la α -amilasa en comparación con la acarbosa estándar. La acetogenina aislada (15-acetilgualacona) mostró una mejor afinidad de unión en comparación con el fármaco estándar, la metformina (49).

Autor: Dini Sri Damayanti, Didik Huswo Utomo, y Chandra Kusuma

Título: Revelando la potencia del extracto de hojas de *Annona muricata* como inhibidor de FOXO1 para el tratamiento de la diabetes mellitus mediante un estudio computacional

Resumen: Estudios han informado que el extracto de las hojas de *Annona Muricata* posee la capacidad de mejorar las células de los estudios con animales que han sido dañados por la inducción de de estreptozotocina, así como el control de los niveles de glucosa en sangre. No obstante, el mecanismo de trabajo de los principios activos que están en el contenido del extracto, aún no se ha explicado. La investigación tuvo como objetivo predecir la capacidad combinada y activa de las hojas de *Annona muricata* para unirse e inhibir la proteína FOXO1 utilizando un enfoque in silico. El análisis de acoplamiento molecular se llevó a cabo mediante Autodock Vina PyRx. Los resultados indicaron que la anonaína, la rutina, la muricatocina A, la isolaurelina, la xylopina y el kaempferol 3-O-rutinoside exhibieron una energía de unión libre igual o menor en comparación con el compuesto de control (76).

Autor: Yiseul Son, Heaji Lee, Su-Young Son, Choong-Hwan Lee, Sun-Yeou Kim, y Yunsook Lim.

Título: Efecto ameliorante de *Annona muricata* (Graviola) Extracto de Hiperglucemia Inducido Daño hepático en los ratones diabéticos tipo 2

Resumen: *Annona muricata* es una planta de la familia Annonaceae, ya se conoce sus efectos anticancerígenos y antidiabéticos. Sin embargo, los mecanismos antidiabéticos de extractos de *A. muricata* asociado a la regulación de la glucosa y el metabolismo de los lípidos aún no está claro. En el presente estudio se evaluó el efecto protector del extracto de *A. muricata* sobre el daño

hepático en ratones diabéticos. La suplementación del extracto de *A. muricata* redujo los niveles de glucosa en ayunas, HbA1c, Índice de resistencia a la insulina y perfiles lipídico, así como una señal de insulina mejorada al aumentar los niveles de proteínas del sustrato 1 del receptor de insulina acompañado de GLUT2 en ratones diabéticos. El estudio sugiere que el extracto de *A. muricata* podría ser útil para prevenir la anormalidad hepática mediante la regulación de la señalización de insulina asociada con el metabolismo energético (77).

Autor: David Olawale Adeyemi, corresponding author¹ Omobola Aderibigbe Komolafe, Olarinde Stephen Adewole, Efere Martins Obuotor, y Thomas Kehinde Adenowo

Título: Actividades anti hiperglucémicas de *Annona Muricata* (Linn)

Resumen: Se ha señalado que la corteza, las raíces y las hojas de *Annona muricata* tienen propiedades antidiabéticas en la región amazónica peruana. Por lo tanto, este estudio se plantea para validar los efectos de los extractos metanólicos de las hojas de *A. muricata* en el control de la glucosa en ratas Wistar inducidas con estreptozotocina. Los hallazgos de esta investigación señalaron una disminución notable en los niveles de glucosa en la sangre de ratas diabéticas tratadas con *A. muricata*. Además, el estudio demostró que la administración diaria intraperitoneal de extractos de *A. muricata* a dosis de 100 mg/kg durante 15 días consecutivos resultó en un aumento estadísticamente significativo en el peso corporal de las ratas diabéticas, a pesar de que se observó una reducción en la ingesta de alimentos y líquidos en estos animales. Este fenómeno podría atribuirse a un mejor control glucémico inducido por los extractos de *A. muricata* (51).

Autor: Stephen A. Adefegha, Sunday I. Oyeleye, y Ganiyu Oboh

Título: Distribución de contenidos fenolicos, Potencial antidiabético, Propiedades antihipertensas y efectos antioxidantes de Soursop (*Annona muricata* L.) Piezas de fruta en Vitro

Resumen: En el pasado, *Annona muricata* ha sido utilizada en la medicina tradicional para tratar la diabetes tipo 2 y la hipertensión, aunque con escasa evidencia científica que respalde su eficacia. Este estudio se centra en investigar los efectos de los extractos acuosos de diferentes partes de la fruta de guanábana (cáscara, pulpa y semilla) en enzimas clave relacionadas con la diabetes tipo 2 (alfa-amilasa y alfa-glucosidasa) y la hipertensión (enzima convertidora de angiotensina, ECA). Los resultados revelaron que los extractos inhibieron a la alfa-amilasa, alfa-glucosidasa y la enzima convertidora de angiotensina de forma dosis dependiente. La concentración efectiva del extracto que provoca una actividad antioxidante del 50 % (CE50) demostró que el extracto del pericarpio exhibió los niveles más altos de inhibición de la α -amilasa (0,46 mg/ml), α -glucosidasa (0,37 mg/ml) y ECA (0,03 mg/ml), mientras que el extracto de semilla mostró los más bajos [α -amilasa (0,76 mg/ml); α -glucosidasa (0,73 mg/ml); y ECA (0,20 mg/ml)] (48).

1.5. Hipótesis:

Mediante el uso de herramientas computacionales es factible poder determinar los sitios preferentes de unión sobre la alfa-glucosidasa por parte de Acetogeninas presentes en *Annona muricata* como potencial medio de regulación de la glucosa en el organismo.



CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.6. Técnicas

1.6.1. Obtención y Preparación de estructuras

El presente estudio llevó a cabo la búsqueda de las estructuras en la base de datos de proteínas del protein data Bank, se seleccionó la estructura de la proteína alfa-glucosidasa que cumpla con los criterios de calidad requeridos. La estructura fue completada mediante el servidor AlphaFold.

Se realizó la búsqueda de las estructuras químicas en 3D en formato .sdf de la acarbosa y las acetogeninas elegidas en la página PubChem.

Nombre	PubChem CID	Fórmula molecular	Código Asignado
Acarbosa	41774	C ₂₅ H ₄₃ NO ₁₈	ACB
cis-Annonacin-10-one	131753156	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	CAO
Gigantetronenin	6439484	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	GTN
Annonacin A	179866	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	ANA

El programa UCSF Chimera se utilizó para visualizar y analizar todas estas estructuras para que puedan prepararse para la Dinámica Molecular.

1.6.2. Simulación de Dinámica Molecular

El presente estudio realizó las simulaciones por medio de la dinámica molecular de 100 NS en el programa GROMACS para evaluar la interacción de la alfa-glucosidasa con sus potenciales inhibidores y la acarbosa, utilizando el campo de fuerza OPLSAA para las proteínas y modelo de agua SPC216. Las simulaciones de dinámica molecular se realizaron bajo el colectivo canónico NVT (número de moléculas, volumen y temperatura constante).

La temperatura estuvo a una constante de $T=309.65\text{K}$ ($36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$) mediante el acoplamiento de un termostato llamado Nose-Hover en un tiempo de 0.01 pico segundos. Se utilizó un paso de integración de 2ps. se ubicará la proteína dentro de una caja cúbica con 1.5 Å del centro de la proteína a alrededores se adicionaron las moléculas de agua ayudando a contener - 40,000 átomos. Asimismo, se añadió los iones para neutralizar cada sistema se realizará una minimización de la energía usando el algoritmo de descenso más bajo, seguida por una simulación de dinámica molecular de 10 ns con restricciones armónicas de las proteínas para equilibrar agua los iones.

1.6.3. Acoplamiento Molecular

El acoplamiento se realizó mediante AutoDock Vina 1.2.5. Utilizando archivos de AutoDockTools 1.5.6, ligando y proteína objetivo se guardaron como archivos PDB Partial Charge (Q) y de tipo átomo (T) (PDBQT), que almacena coordenadas atómicas, cargas parciales y tipos de átomos AutoDock, tanto para receptores como para ligandos.

Las dimensiones de la malla tridimensional son $120 \times 120 \times 120$, situándose centradas en el sitio de unión del ligando y con un espaciado entre los puntos de $0.375 \text{ \AA}$. Este tamaño de la malla se escoge inicialmente lo suficientemente grande como para acomodar a la estructura completa de la proteína, permitiendo acceder al ligando a toda la superficie. De este modo, el espacio de búsqueda no queda exclusivamente reducido al sitio de unión conocido.

Se realizaron 3200 corridas de docking ciego para cada ligando con la proteína alfa-glucosidasa para obtener las energías libres de interacción para cada uno, esto con el objetivo de poder encontrar de forma probabilística el sitio más estable.

Las interacciones se visualizaron con el programa UCSF Chimera.

1.7. Instrumentos

1.7.1. Software

1.7.1.1. GROMACS v.5.0.5.

Es un paquete de software de código abierto, que permite realizar simulaciones de dinámica molecular, basados en ecuaciones de movimiento newtoniano para sistemas de partículas (moléculas bioquímicas: proteínas, lípidos, ácidos nucleicos) y sus interacciones enlazadas y no enlazadas (simulaciones de sistemas biológicos) (68).

1.7.1.2. UCSF CHIMERA-1.11.2.

Es un software de visualización interactiva de estructuras biomoleculares y datos afines, utilizado para el análisis y función estructural, tanto para la densidad, ensamblaje, trayectoria, acoplamientos y alineaciones de secuencias; generando archivos de imagen y video de alta calidad (69).

1.7.1.3. AutoDock Vina

(Disponible en <https://vina.scripps.edu/>). Es un programa de código abierto para realizar acoplamiento molecular. Es uno de los motores de acoplamiento de AutoDock Suite, junto con AutoDock4 (AD4), AutoDockGPU, AutoDockFR y AutoDock-CrankPep. Vina se encuentra entre los programas más utilizados, probablemente debido a su facilidad de uso y velocidad, en comparación con otros programas de acoplamiento de la suite y de otros lugares, además de ser de código abierto (78).

1.7.2. Servidores

1.7.2.1. Research Collaborative for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB-PDB)

(Disponible en: <https://www.rcsb.org/>). Es un recurso de datos digitales disponibles públicamente de la estructura, función y evolución tridimensional de macromoléculas biológicas (proteínas, ácidos nucleicos y ensamblajes) (, utilizados en la investigación y educación de la biología básica, biomedicina,

biotecnología y energía. Este servidor forma parte del Banco Mundial de Datos de Proteínas (wwPDB), permitiendo una mejor gestión de datos en base a los principios FAIR (Encontrable- Accesible-Interoperable-Reusable-Computable) (79).

1.7.2.2. Pocket Druggability Prediction (PockDrug)

Un recurso digital disponible en línea nos brinda la capacidad de predecir computacionalmente la aptitud de los bolsillos de proteínas para unirse a moléculas, evaluando sus propiedades conformacionales como geometría, aromaticidad e hidrofobicidad. Este proceso es fundamental dentro de la etapa de identificación del potencial farmacológico de una macromolécula. Además, este servicio incluye herramientas para caracterizar y analizar los bolsillos de proteínas objeto de estudio (79).

1.7.2.3. PubChem

(Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Es una base de datos de química abierta operado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI). Esta base de datos recopila información química de cientos de fuentes de datos y las organiza en múltiples recopilaciones de datos, incluyendo Substance, Compound, BioAssay, Protein, Gene, Pathway y Patent. Estas colecciones están interrelacionados entre sí, permitiendo a los usuarios descubrir registros relacionados en las diversas colecciones (80).

1.7.3. Materiales

- Workstation con memoria RAM de 64 GB, 3 discos duros de 01, 04 y 06 TB y procesador E7 3.0GHz; 2 Tarjetas Gráficas NVIDIA GeForce GTX 1080
- Software de bioinformática: Gromacs v.5.0.5, UCSF Chimera, AutoDock Vina 1.2.5.
- Servidores de bioinformática: RCSB Protein Data Bank (PDB), PubChem.

1.8. Campo de verificación

1.8.1. Ubicación espacial

El presente trabajo se realizará de forma presencial con el apoyo del WorkStation del Centro de Investigación en Ingeniería Molecular-CIIM de la Universidad Católica de Santa María, Arequipa, Perú.

1.8.2. Ubicación temporal

La presente investigación se llevará a cabo en el periodo comprendido entre los 3 meses a partir de realizada la aprobación del actual proyecto

1.8.3. Unidades de estudio

El estudio utilizará estructuras moleculares que serán obtenidos de PubChem y Protein Data Bank.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Estructuras completas.

- El menor tamaño en Angstroms de difracción de Rayos X, Solución de Resonancia Magnética Nuclear o Microscopía Electrónica.

Criterios de exclusión

- Estructuras incompletas.
- El mayor tamaño en Angstroms de difracción de Rayos X, Solución de Resonancia Magnética Nuclear o Microscopía Electrónica.

2. Estrategia de recolección de datos

2.1.1. Organización

- Mediante la base de datos Protein Data Bank, se utilizó el modelo estructural de la proteína alfa-glucosidasa. Mediante PubChem se utilizó las estructuras de la acarbosa y las 3 acetogeninas seleccionadas (cis-Annonacin-10-one, Gigantetreonenin y Annonacin A)
- Se prepararon las estructuras para el acoplamiento específico de las diferentes estructuras de la proteína alfa-glucosidasa con la acarbosa y las acetogeninas mediante el software UCSF Chimera.
- Se emplearon técnicas de dinámica molecular utilizando el software Gromacs v.5.0.5 para las simulaciones.
- Para el análisis de las estructuras, se utilizó AutoDock Vina para realizar el acoplamiento molecular.

2.1.2. Recursos

2.1.2.1. Humanos

- Investigador.

2.1.2.2. Asesores Institucionales

- Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María
- Centro de Investigación en Ingeniería Molecular – CIIM

2.1.2.3. Materiales

- Workstation con memoria RAM de 64 GB, 3 discos duros de 01, 04 y 06 TB y procesados E7 3.0 GHz; 2 tarjetas Gráficas NVIDIA GeForce GTX 1080
- Software de bioinformática: Gromacs v.5.0.5, UCSF Chimera
- Servidores de bioinformática: RCSB Protein Data Bank (PDB), Auto Dock Vina, PubChem

2.1.2.4. Financieros

- Autofinanciado

2.1.3. Validación de los instrumentos

La presente investigación no se requiere validación del instrumento

2.1.4. Aspectos éticos del estudio

El presente trabajo no presenta dilemas éticos, no utilizará información personal ni específica ni muestras biológicas vivas, no intervendrá en

ningún ser biológico, no generará algún potencial de riesgo ni vulnerabilidad de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos por lo que no requiere tener la aprobación de un comité de ética.





CAPÍTULO III: RESULTADOS

1. Resultados

1.1. Estructuras moleculares

La proteína alfa-glucosidasa fue ubicada en la base de datos Protein Data Bank (PDB) bajo el código 5NN8. El archivo se limpió ya que su estructura estaba incompleta debido a la pérdida de algunos aminoácidos. Posteriormente, se realizó una minimización de las fuerzas mediante el paquete GROMACS con una versión de doble precisión, asegurando así un mínimo real de las fuerzas. Luego, se introdujo el efecto de la temperatura mediante un ensamble canónico (NVT) a lo largo de una trayectoria de 10 ns, con pasos de 1 fs y una temperatura de referencia de 309.65 K. La estructura final se sometió a la búsqueda del equilibrio en un ensamble Isobárico-Isotérmico (NPT) a una presión de referencia de 1 bar y una temperatura de referencia de 309.65 K durante una trayectoria de 100 ns. La estructura estabilizada se presenta en la Figura 4.

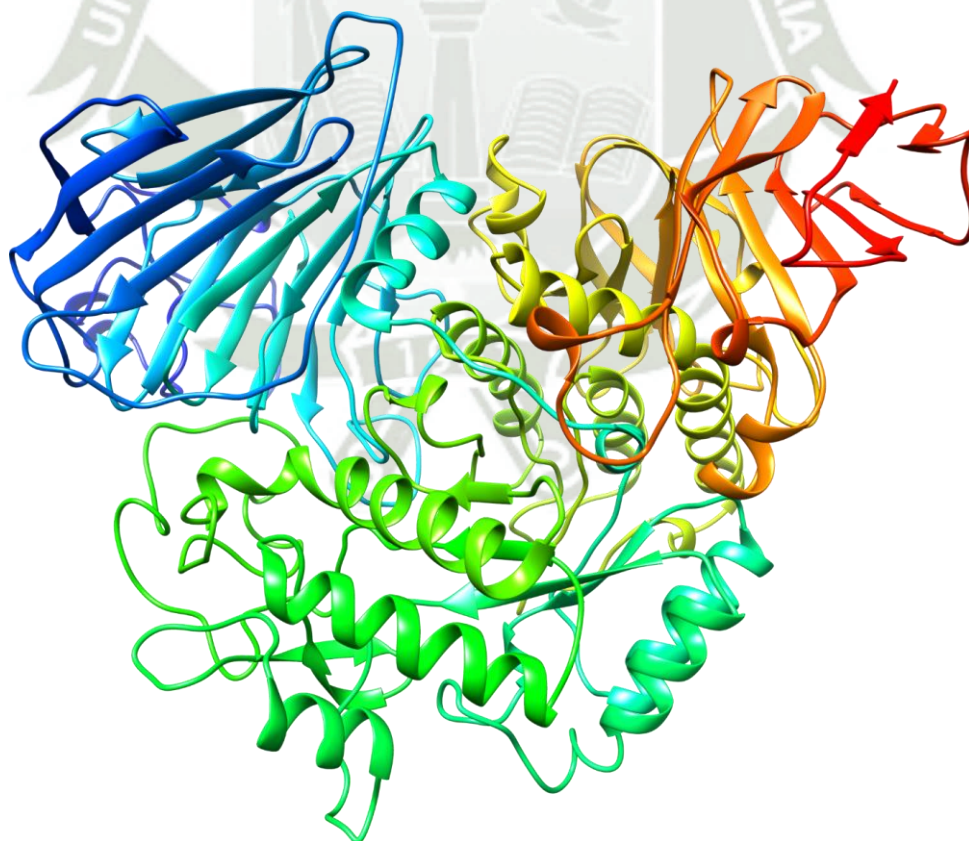


Figura 4. Estructura de la 5NN8 al finalizar la Simulación de Dinámica Molecular en un Ensamble NPT; Fuente: Elaboración propia

Se ubicó a la estructura en dos dimensiones de la Acarbosa en PubChem, con el ID:41744, se descargó la estructura en formato .sdf (Structure Data Files) y se visualizó en el software UCSF Chimera.

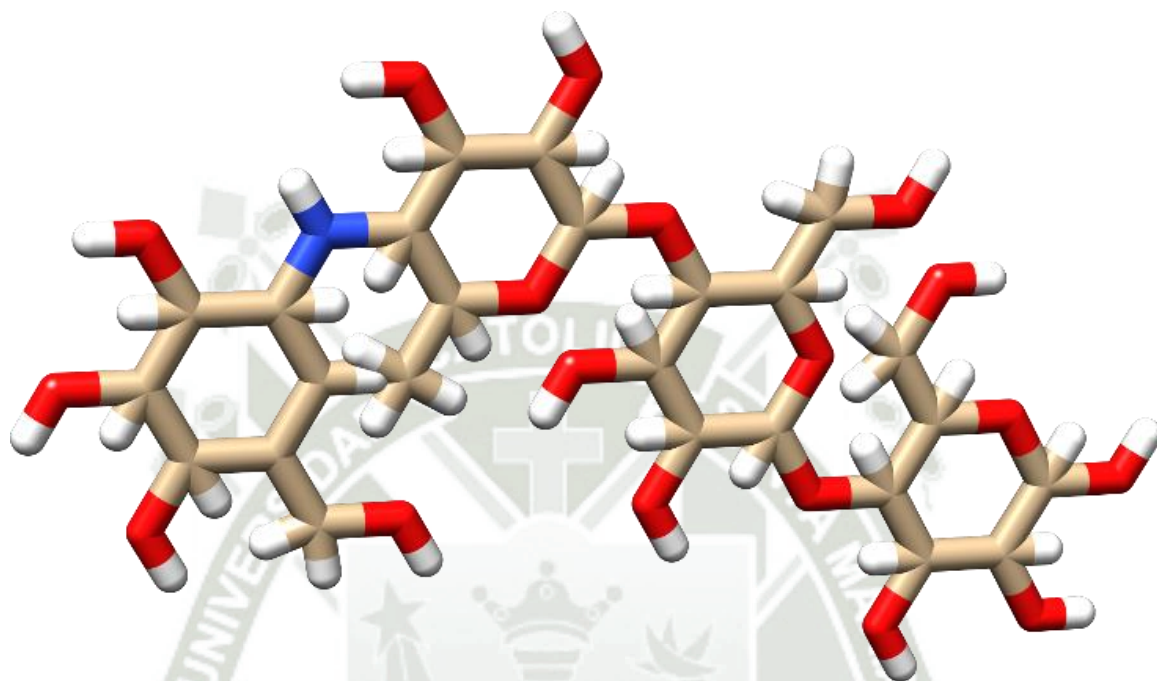


Figura 5. Estructura 2D de la Acarbosa, ID: 41774 :(3R,4R,5S,6R)-5-[(2R,3R,4R,5S,6R)-5-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-dihydroxy-6-methyl-5-[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl) cyclohex-2-en-1-yl]amino]oxan-2-yl]oxy-3,4-dihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl]oxy-6-(hydroxymethyl) oxane-2,3,4-triol. Fuente: PubChem

Se ubico a la estructura en dos dimensiones de las acetogenina Annonacin A que según Patel et al. (81) pertenecen a la *Annona muricata*, Se identifico con el ID:179866. Se descargo la estructura en formato .sdf (Structure Data Files) y se visualizaron en el software UCSF Chimera.

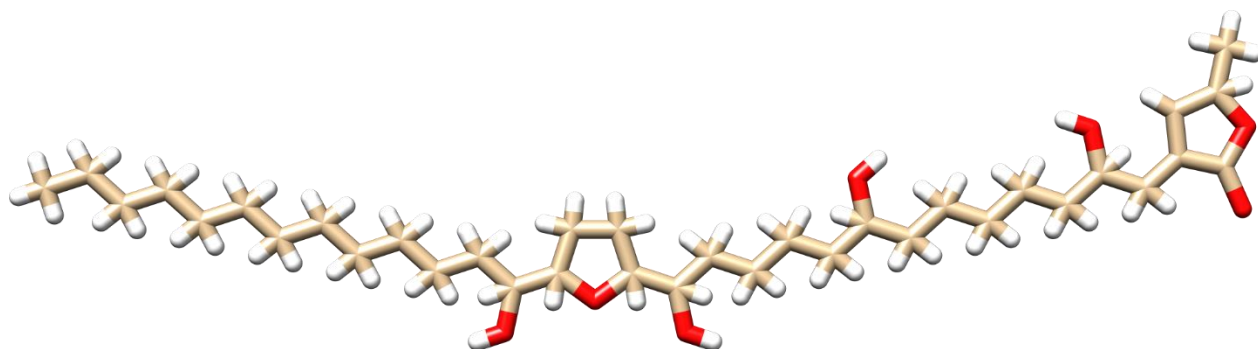


Figura 6. Estructura 2D de la Annonacin A, ID: 179866: 2-methyl-4-[2,8,13-trihydroxy-13-[5-(1-hydroxytridecyl) oxolan-2-yl]tridecyl]-2H-furan-5-one. Fuente: PubChem

Se ubico a la estructura en dos dimensiones de las acetogenina Gigantetreonenin que según Patel et al. (81) pertenecen a la *Annona muricata*, Se identifico con el ID: 6439484. Se descargo la estructura en formato .sdf (Structure Data Files) y se visualizaron en el software UCSF Chimera.

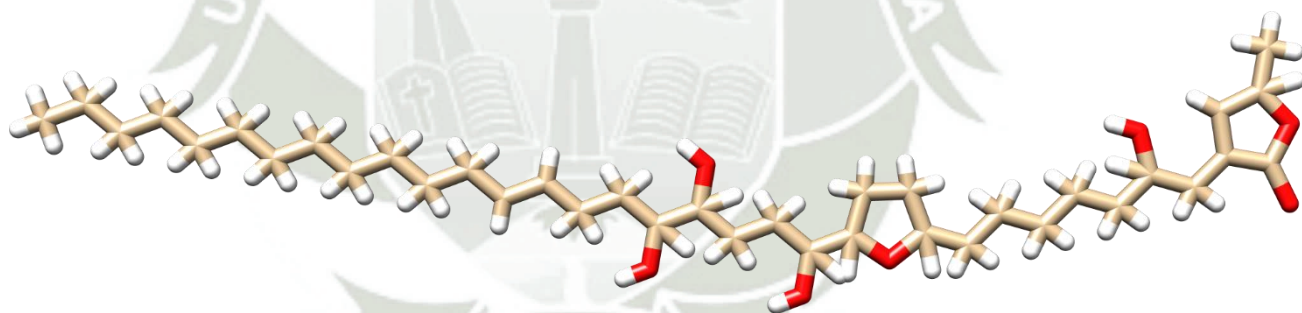


Figura 7. Estructura 2D de la Gigantetreonenin, ID: 6439484: 4-[2-hydroxy-7-[5-[(E)-1,4,5-trihydroxyhenicos-8-enyl]oxolan-2-yl]heptyl]-2-methyl-2H-furan-5-one. Fuente: PubChem

Se ubico a la estructura en dos dimensiones de las acetogenina cis-Annonacin-10-one que según Patel et al. (81) pertenecen a la *Annona muricata*, Se identifico con el ID: 131753156.. Se descargo la estructura en formato .sdf (Structure Data Files) y se visualizaron en el software UCSF Chimera.

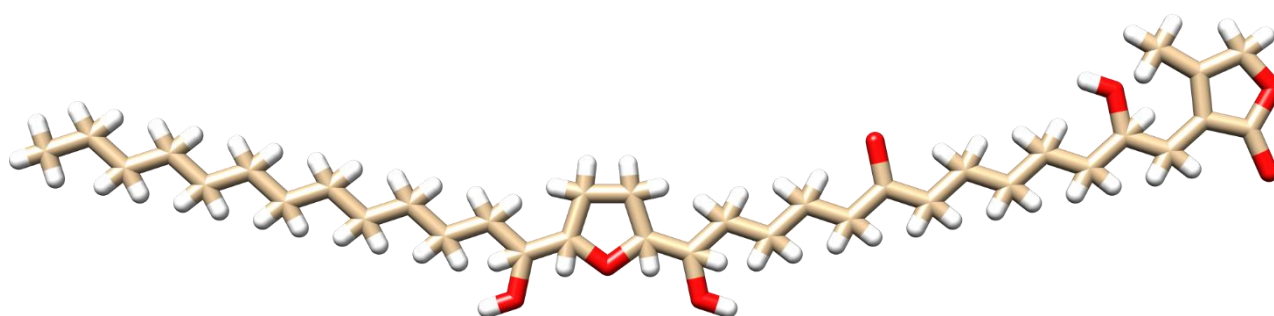


Figura 8. Estructura 2D de la cis-Annonacin-10-one, ID: 131753156: 4-[2,13-dihydroxy-13-[5-(1-hydroxytridecyl) oxolan-2-yl]-8-oxotridecyl]-3-methyl-2H-furan-5-one. Fuente: PubChem



1.2. Predicción de sitios activos

Mediante el servidor PockDrug se realizó la predicción de sitios activos de la proteína alfa-glucosidasa. Esta proteína presenta en su estructura láminas beta y alfas hélices,

En la **Figura 9** Se ha colocado el label de los pockets en orden de mayor a menor probabilidad de drogabilidad, siendo el P1 el pocket con mayor probabilidad de drogabilidad y el P5 de menor probabilidad de drogabilidad. A pesar de que se puede observar que el pocket N°4 aparentemente presente un mayor volumen de accesibilidad, este se encuentra al interior de la proteína por lo tanto su probabilidad de drogabilidad disminuye.

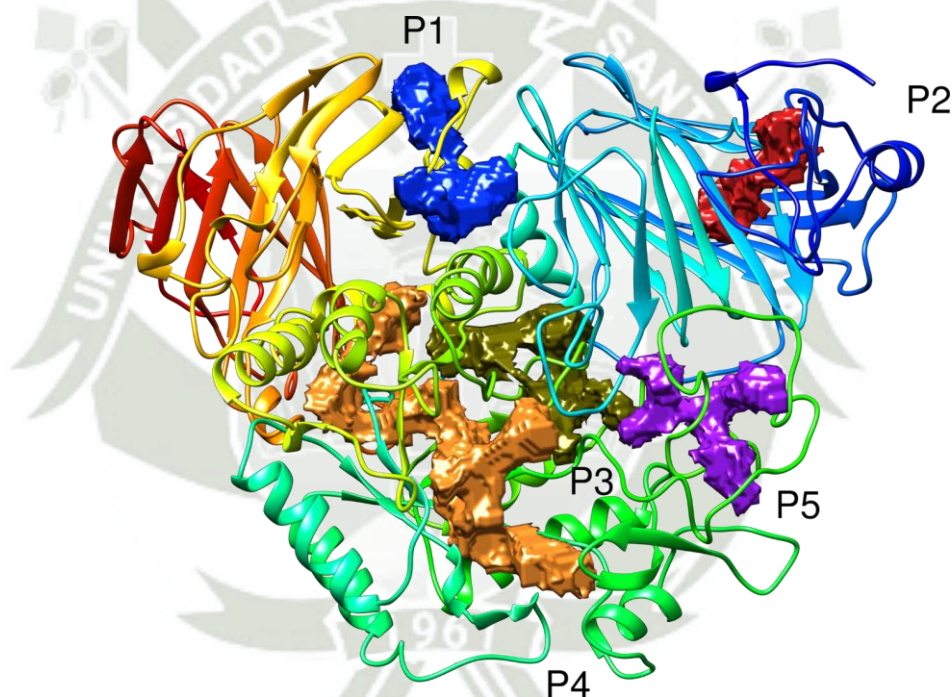


Figura 9. Predicción de los Sitios Activos de proteína alfa-glucosidasa mediante el servidor

PockDrug: Pocket

Fuente: Elaboración propia

1.3. Acoplamiento molecular

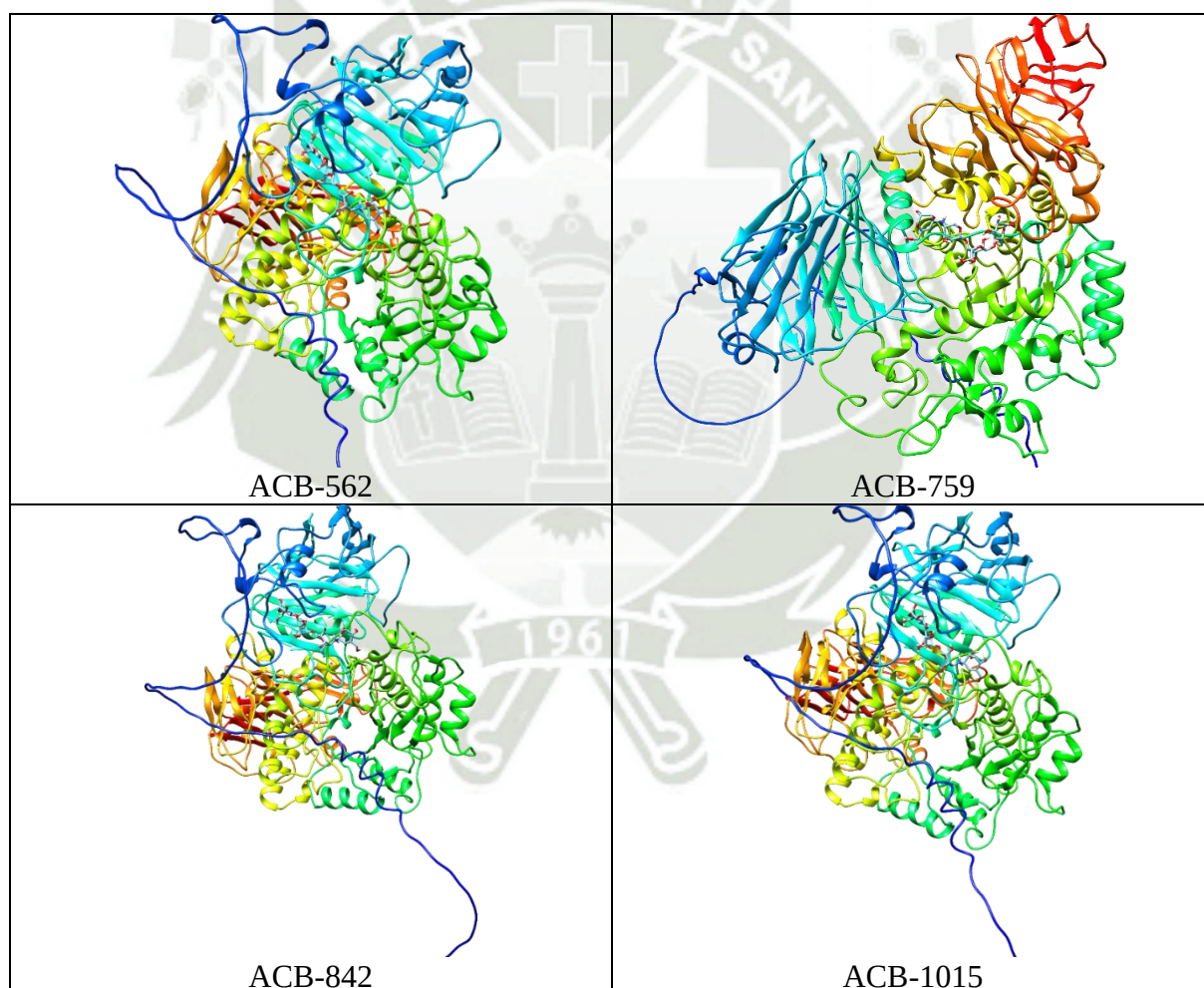
Se ha corrido 3200 eventos de docking, en los cuales en cada evento se ha evaluado 10 potenciales estructuras, dando un total de 32000 estructuras para cada uno de los ligandos. Se seleccionó las 10 estructuras más probables de interacción para cada uno de los ligandos con la proteína alfa-glucosidasa, las cuales se presentan a continuación:

Tabla 2. Energía de interacción para las diez mejores estructuras por cada ligando con la proteína alfa-glucosidasa

	E. Int. (kcal/mol)		E. Int. (kcal/mol)		E. Int. (kcal/mol)		E. Int. (kcal/mol)
ACB-759	-8.467	ANA-2920	-7.796	CAO-3143	-7.327	GTN-319	-7.484
ACB-842	-8.325	ANA-2007	-7.537	CAO-2761	-7.321	GTN-1164	-7.464
ACB-2251	-8.322	ANA-2815	-7.464	CAO-595	-7.270	GTN-761	-7.440
ACB-562	-8.321	ANA-639	-7.355	CAO-2138	-7.264	GTN-1736	-7.423
ACB-1410	-8.320	ANA-3032	-7.317	CAO-1844	-7.255	GTN-1106	-7.406
ACB-1834	-8.316	ANA-522	-7.315	CAO-2624	-7.221	GTN-3096	-7.404
ACB-2541	-8.316	ANA-1253	-7.299	CAO-925	-7.220	GTN-376	-7.401
ACB-1483	-8.313	ANA-1539	-7.278	CAO-1446	-7.214	GTN-1101	-7.385
ACB-1015	-8.311	ANA-1179	-7.274	CAO-1806	-7.208	GTN-2009	-7.337
ACB-2941	-8.310	ANA-1964	-7.274	CAO-1279	-7.203	GTN-2157	-7.334

De la Tabla 2, podemos observar que en el caso de la ACB presenta la mejor energía de interacción con un valor de -8.467 kcal/mol, pero presentamos las diez mejores energías, debido a que entre ellas la diferencia no es significativa, pudiendo ser estos potenciales sitios de interacción al igual que la primera estructura,

En la Figura 10 podemos observar las 10 estructuras más probables, en las que podemos observar que en todos los casos aproximadamente el bolsillo donde interactúa la Acarbosa parece ser siempre la misma.



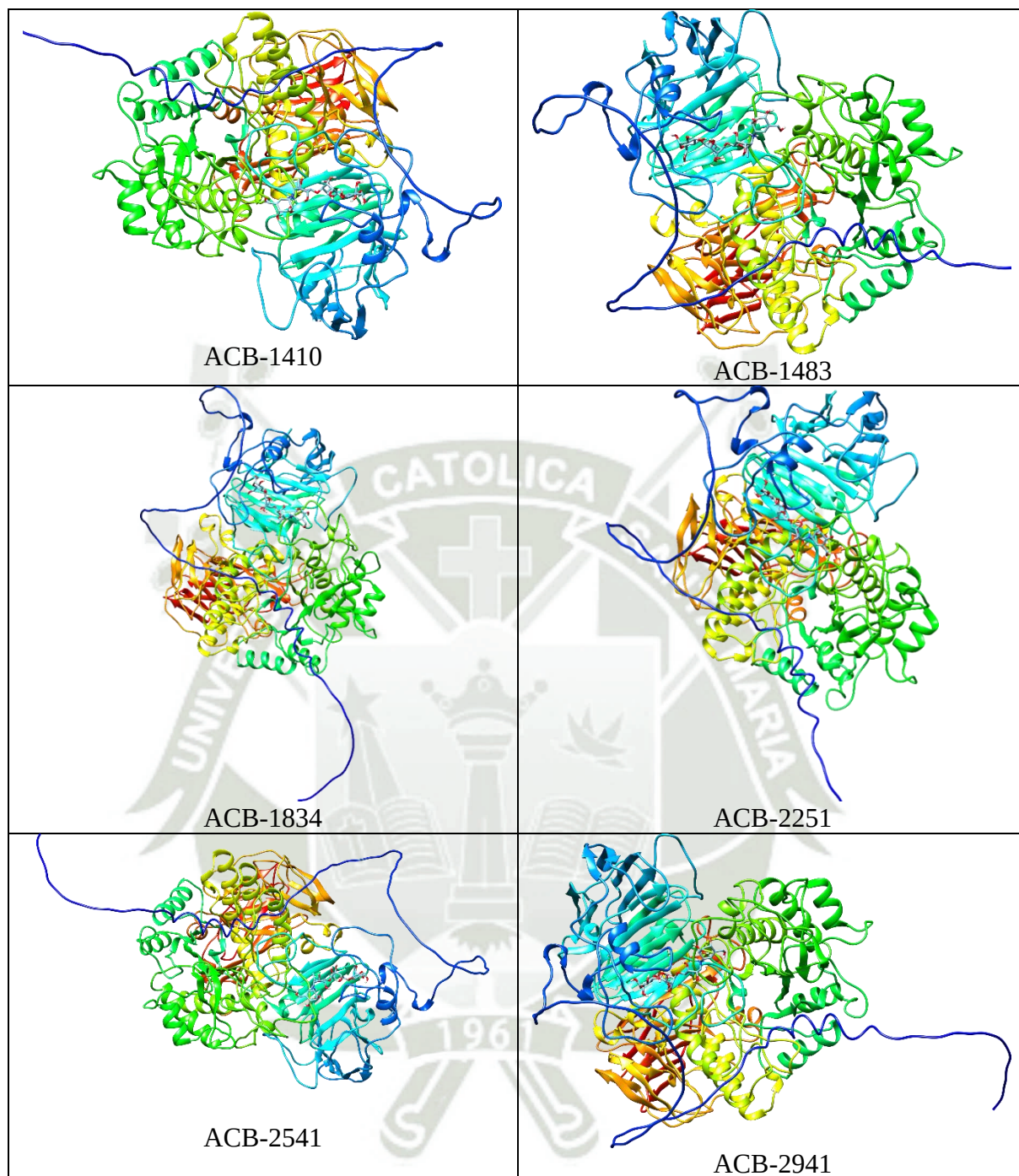


Figura 10.- Las 10 estructuras más probables obtenidas desde el Autodock Vina para la Acarbosa (ACB).

En la figura 11 se ha podido generar la estructura con una superficie hidrofóbica para la estructura de menor energía que corresponde a la ACA-562, en esta región se puede observar que la cavidad esta fundamentalmente conformada por regiones positivas(azul) para nuestra estructura, con un fondo de nuestra cavidad con una tenue carga negativa(rojo).

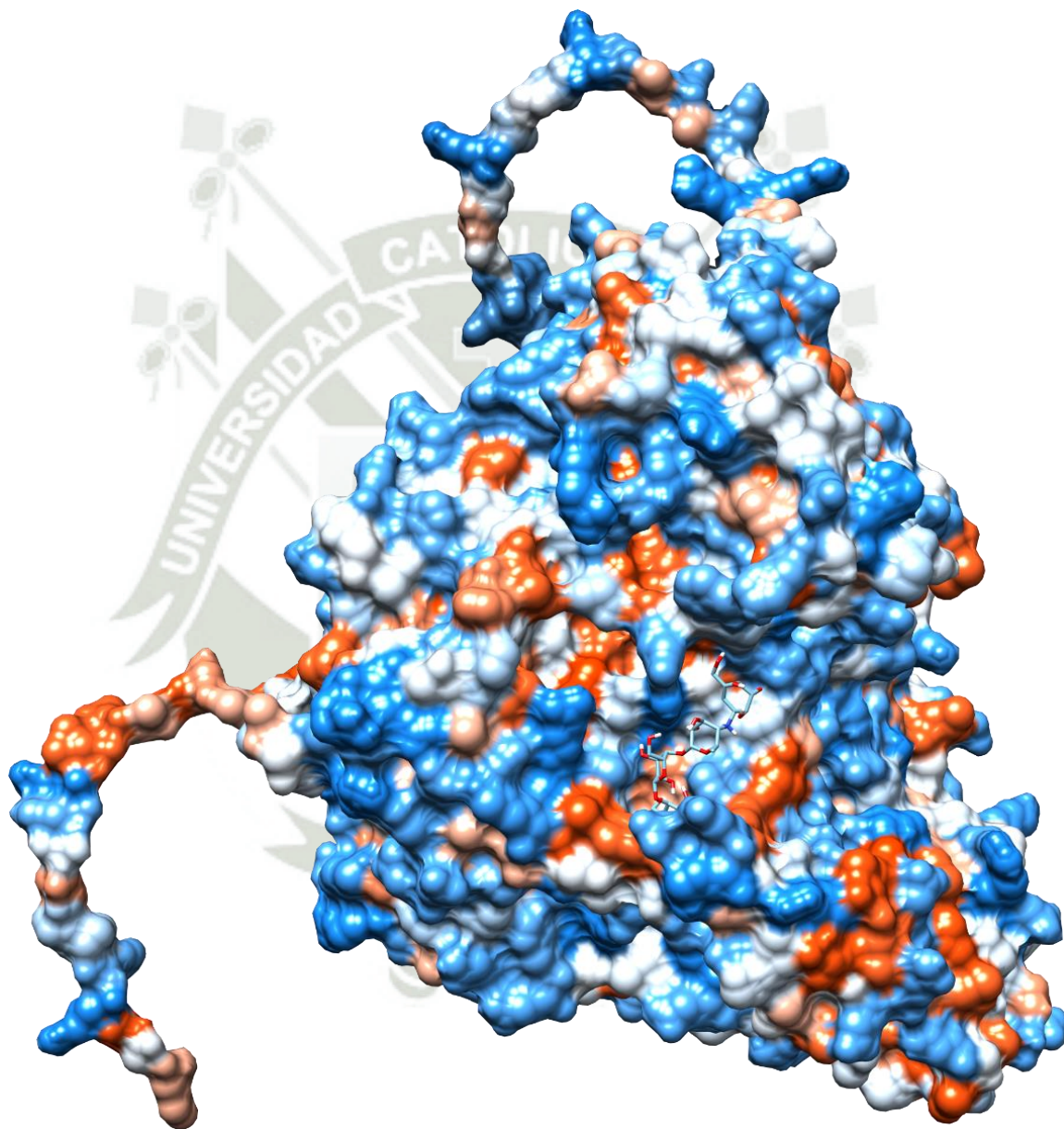


Figura 11. Alfa-glucosidasa interactuando con Acarbosa en el evento 759

En la Figura 12. Se observa una ampliación de la zona de interacción de Acarbosa-759 en donde se observa una interacción con los aminoácidos THR197, PRO198, HIS199, ASP356, VAL357, VAL358, GLY359, TYR360, PRO361, PHE362, MET363, PRO364, ARG608, TYR609, LEU865, GLU866, VAL867, LEU868, GLU869. En la Tabla 3 se puede observar el listado de aminoácidos interactuantes en cada una de las diez estructuras dockeadas con la Acarbosa,

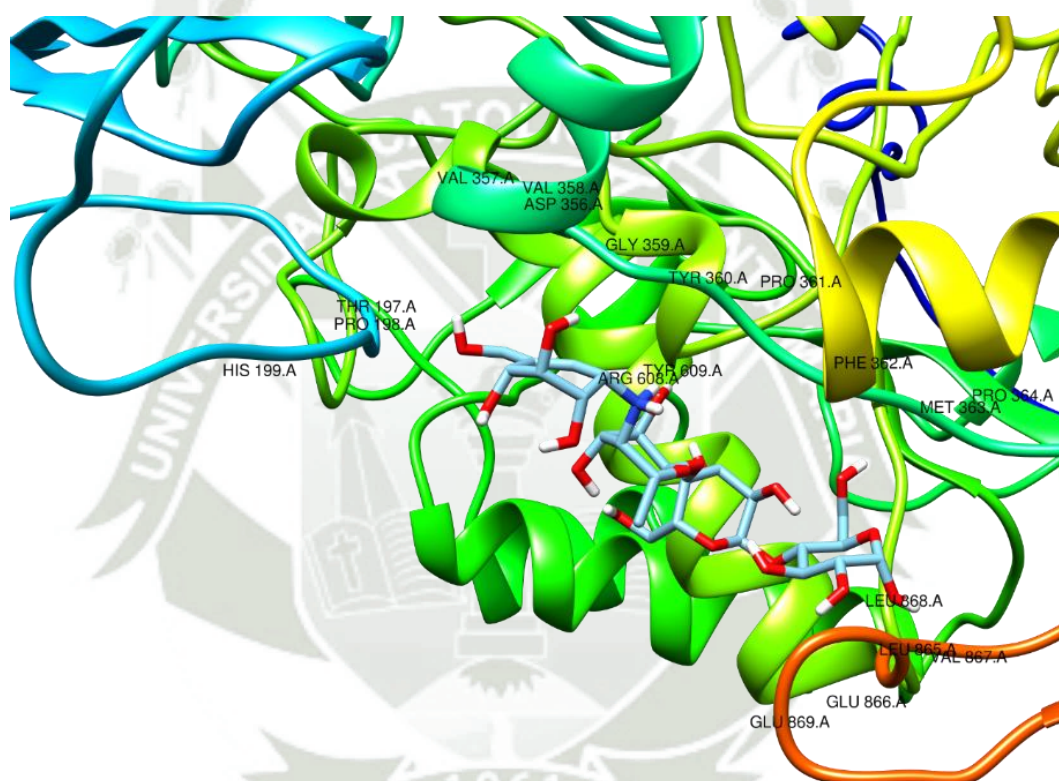


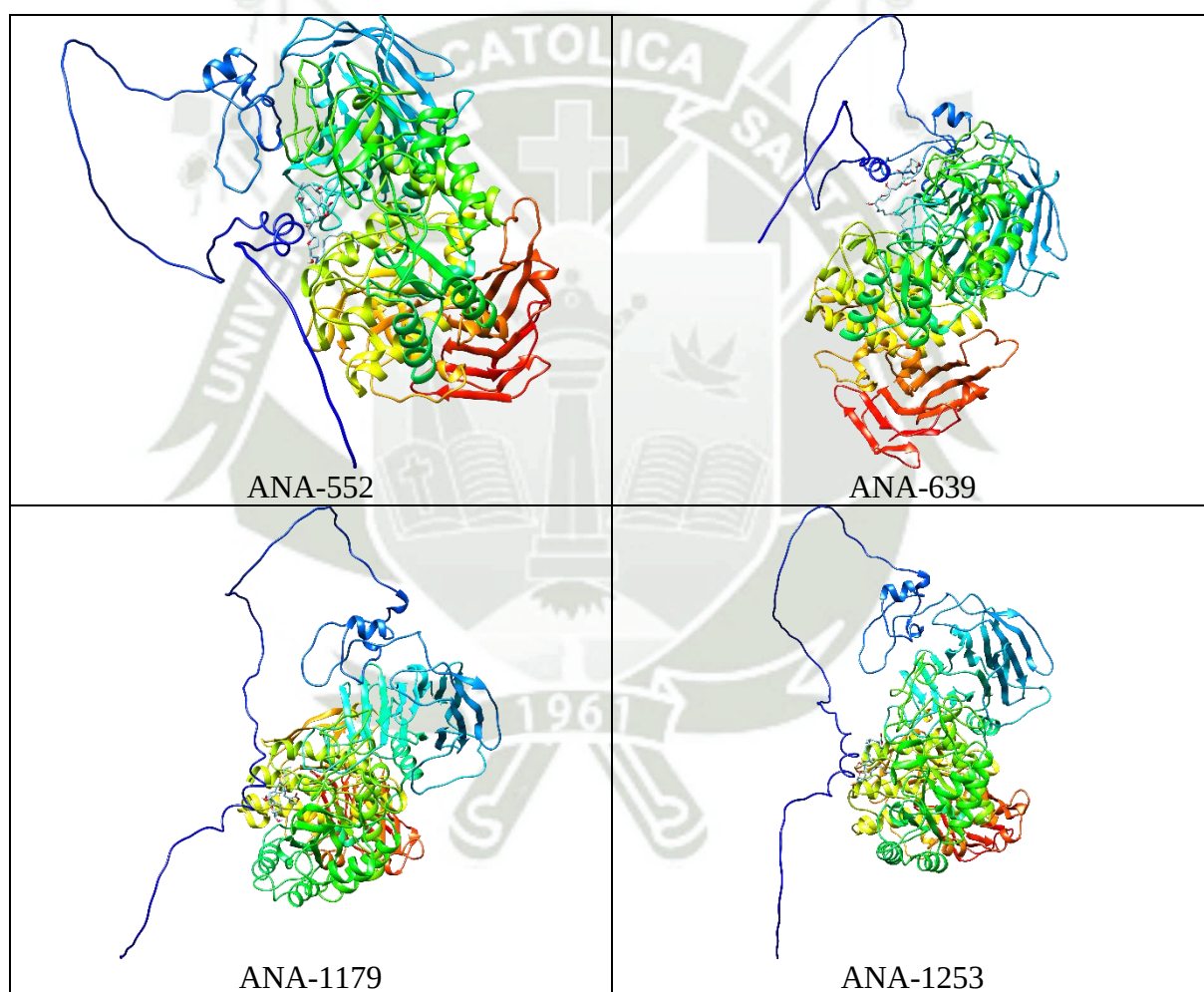
Figura 12. Ampliación de la zona de interacción de la alfa-glucosidasa con Acarbosa en el evento 759

Tabla 3.- Se presenta los aminoácidos interactuantes en cada una de las diez estructuras dockeadas para la Acarbosa (ACB).

ACB-562	ACB-759	ACB-842	ACB-1015	ACB-1410
PRO94, ASP95, LYS96, ALA97, ILE98, THR99, GLN121, MET122, GLY123, GLN124, PRO125, TRP126, CYS127, THR274, ARG275, ILE276, THR277, LEU278, TYR543, VAL544, PRO545, GLY546, VAL547, VAL548, GLY549, GLY550, THR551, LEU552	THR197, PRO198, HIS199, ASP356, VAL357, VAL358, GLY359, TYR360, PRO361, PHE362, MET363, PRO364, ARG608, TYR609, LEU865, GLU866, VAL867, LEU868, GLU869	CYS92, ALA93, PRO94, ASP95, LYS96, ALA97, ILE98, THR99, GLN121, MET122, GLY123, GLN124, PRO125, TRP126, TYR543, VAL544, PRO545, GLY546, VAL547, VAL548, GLY549, GLY550, THR551, LEU552	PRO94, ASP95, LYS96, ALA97, ILE98, THR99, GLN121, MET122, GLY123, GLN124, PRO125, TRP126, CYS127, PRO541, PRO542, TYR543, VAL544, PRO545, GLY546, VAL547, VAL548, GLY550, THR551, LEU552, GLY649	LYS90, ASP91, CYS92, ALA93, PRO94, ASP95, LYS96, ALA97, ILE98, THR99, GLN121, MET122, GLY123, GLN124, PRO125, CYS127, ASN540, PRO541, PRO542, TYR543, VAL544, PRO545, GLY546
ACB-1483	ACB-1834	ACB-2251	ACB-2541	ACB-2941
CYS92, ALA93, PRO94, ASP95, LYS96, ALA97, ILE98, GLN121, MET122, GLY123, GLN124, PRO125, TRP126, CYS127, PRO541, PRO542, TYR543, VAL544, PRO545, GLY546, VAL547, VAL548, GLY549, GLY550, THR551, LEU552	ALA93, PRO94, ASP95, LYS96, ALA97, ILE98, THR99, GLN121, MET122, GLY123, GLN124, PRO125, TRP126, CYS127, PHE128, PRO541, PRO542, TYR543, VAL544, PRO545, GLY546, VAL547, VAL548, GLY549, THR551	ALA93, PRO94, ASP95, LYS96, ALA97, ILE98, THR99, GLN121, MET122, GLY123, GLN124, PRO125, TRP126, CYS127, PRO541, PRO542, TYR543, VAL544, PRO545, GLY546, VAL547, VAL548, GLY549, GLY550, THR551	CYS92, ALA93, PRO94, ASP95, LYS96, ALA97, ILE98, THR99, GLN121, MET122, GLY123, GLN124A, PRO125, TRP126, CYS127, PRO541, PRO542, TYR543, VAL544, PRO545, GLY546, VAL547, VAL548, GLY549, GLY550, THR551	ALA93, PRO94, ASP95, LYS96, ALA97, ILE98, GLN121, MET122, GLY123, GLN124, PRO125, TRP126, CYS127, PHE128, TYR543, VAL544, PRO545, GLY549, GLY550, THR551

De la Tabla 2, podemos observar que en el caso de la ANA presenta la mejor energía de interacción con un valor de -7.796 kcal/mol, pero presentamos las diez mejores energías, debido a que entre ellas la diferencia no es significativa, pudiendo ser estos potenciales sitios de interacción al igual que la primera estructura

En la Figura 13 podemos observar las 10 estructuras más probables, en las que podemos observar que en todos los casos aproximadamente el bolsillo donde interactúa la Annonacin A parece ser siempre la misma.



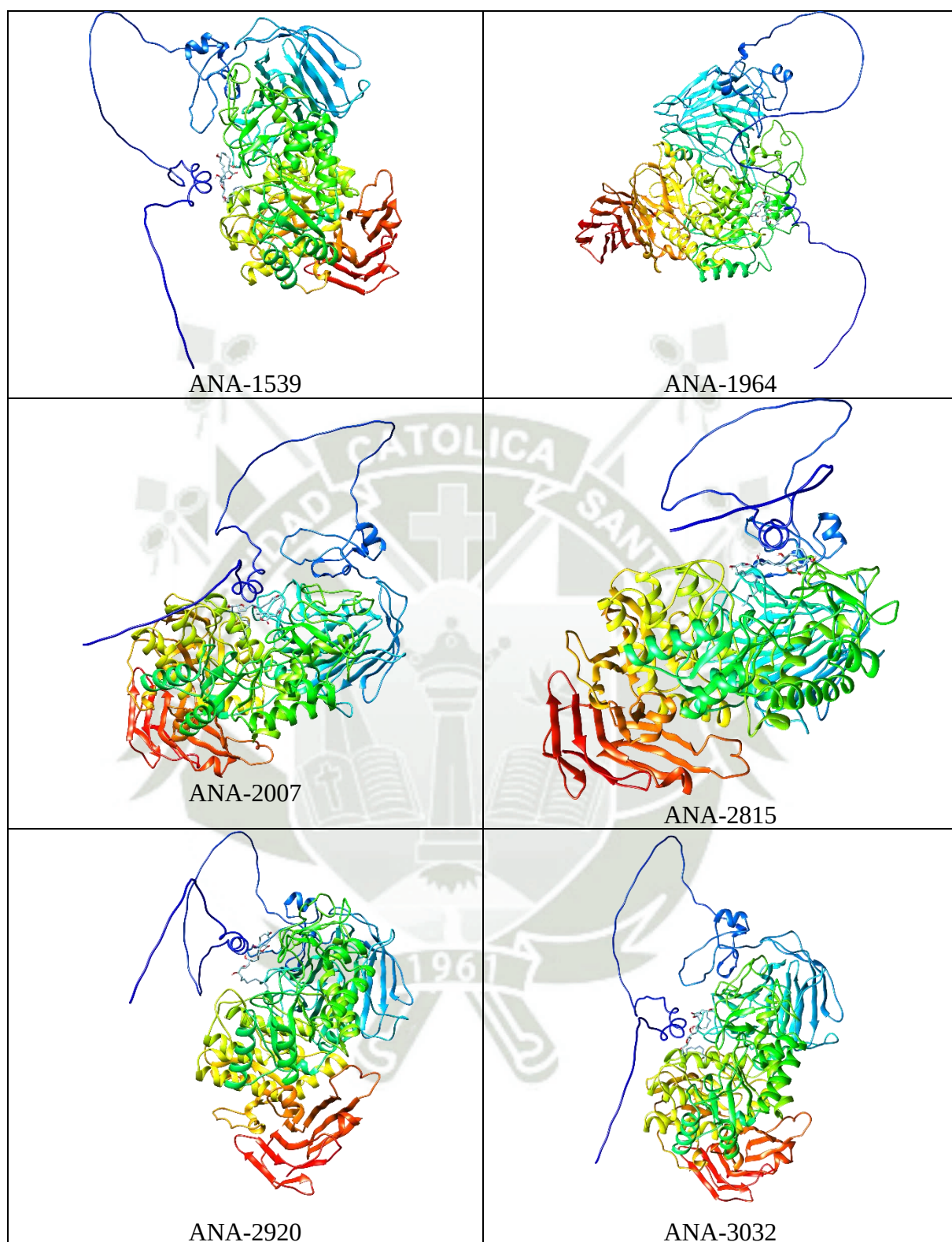


Figura 13.- Las 10 estructuras más probables obtenidas desde el Autodock Vina para la Annonacin A (ANA).

En la figura 14 se ha podido generar la estructura con una superficie hidrofóbica para la estructura de menor energía que corresponde a la ANA-2920, en esta región se puede observar que la cavidad presenta predominantemente regiones positivas (azul) con regiones negativas (blanco) y en menor cantidad carga negativa (rojo).

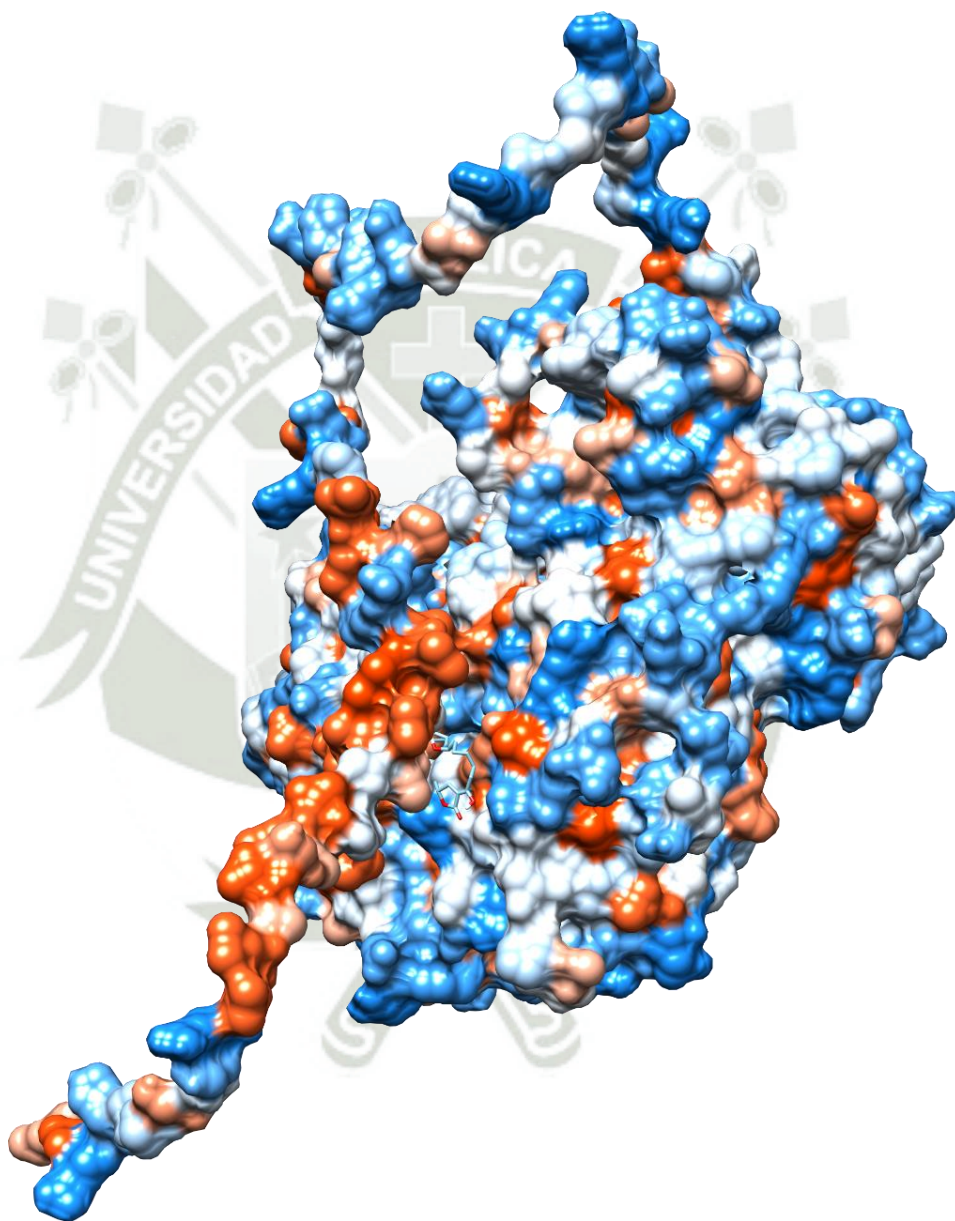


Figura 14. Alfa-glucosidasa interactuando con Annonacin A del evento 2920

En la Figura 15. Se observa una ampliación de la zona de interacción Annonacin A-2920 en donde se observa una interacción con los aminoácidos THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU405, ASP406, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, PHE525, ILE526, ARG527, GLY615, ASP616, VAL617, SER676, LEU677, LEU678. En la Tabla 4 se puede observar el listado de aminoácidos interactuantes en cada una de las diez estructuras dockeadas con Annonacin A.

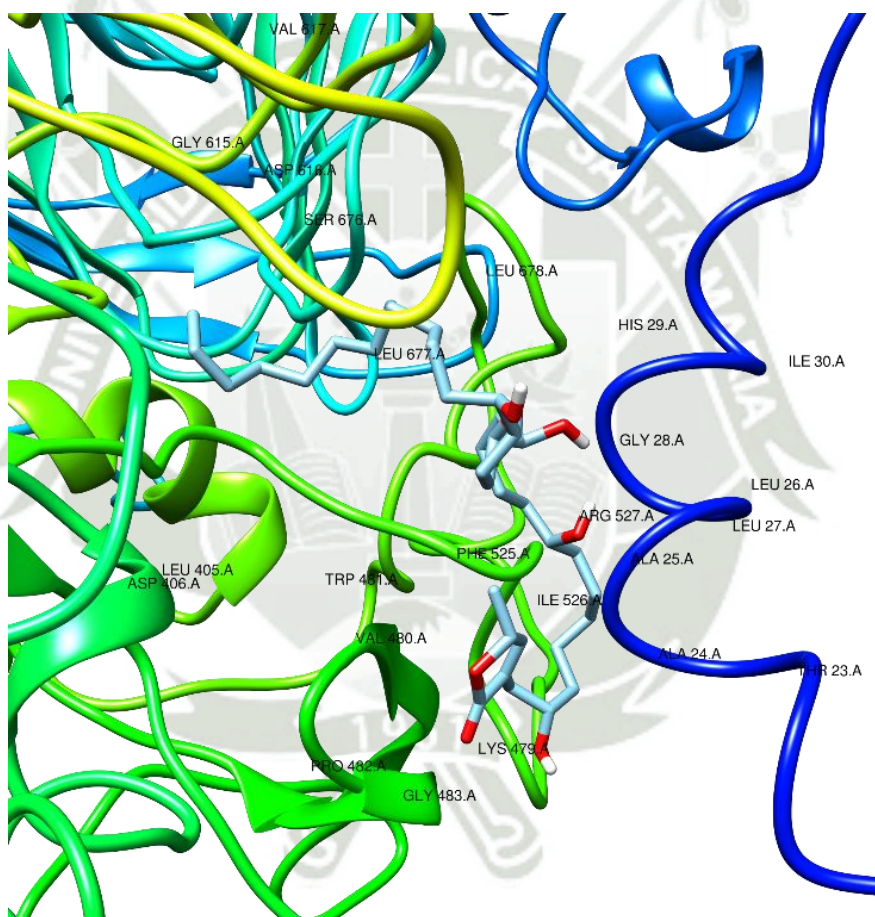


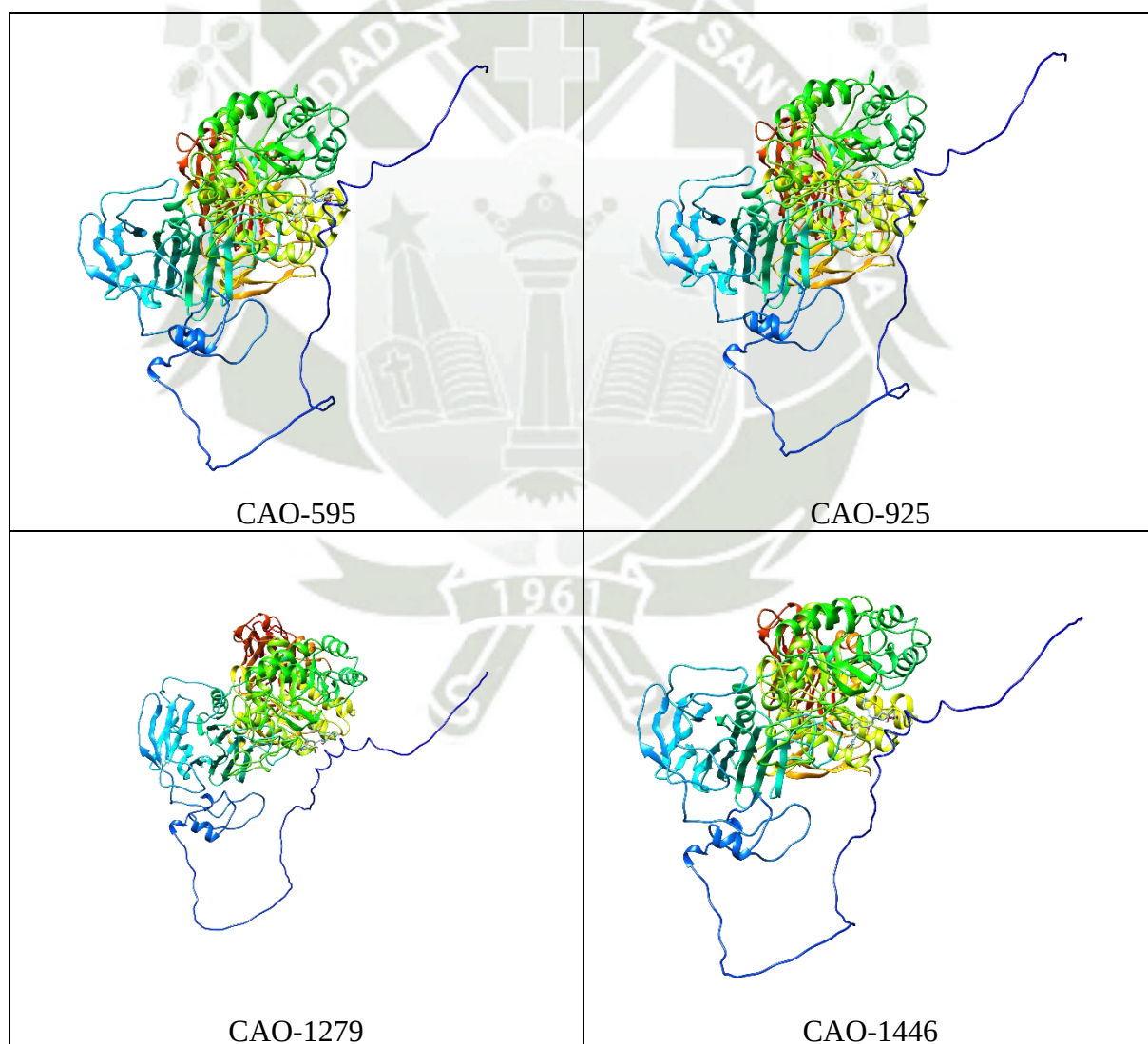
Figura 15. Ampliación de la zona de interacción de la alfa-glucosidasa con Annonacin A en el evento 2920

Tabla 4.- Se presenta los aminoácidos interactuantes en cada una de las diez estructuras dockeadas para la Annonacin A (ANA).

ANA-522	ANA-562	ANA-1179	ANA-1253	ANA-1539
THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, SER484, PHE525, ILE526, SER676, LEU677, LEU678	THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, PHE525, ILE526, SER676, LEU677, LEU678	ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, LEU283, ALA284, PRO285, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, SER484, PHE525, ILE526, ARG527	ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, LEU32, ASP282, LEU283, ALA284, VAL480, TRP481, PHE525, ILE526, ARG527, LEU650, GLY651, SER676, LEU677, LEU678	THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, LEU32, LEU253, ASP282, ALA284, ARG375, TRP376, LEU405, LYS479, VAL480, TRP481, ILE517, ASP518, ASN524, PHE525, ILE526, ARG527, SER676, LEU677, LEU678
ANA-1964	ANA-2007	ANA-2815	ANA-2920	ANA-3032
ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, LEU32, ASP282, LEU283, ALA284, PRO285, VAL480, TRP481, PRO482, ASN524, PHE525, ILE526, GLY615, ASP616, SER676, LEU677, LEU678	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, LEU32, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, PHE525, ILE526, ARG527, SER676, LEU677, LEU678	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, TRP376, GLY377, LEU405, ASP406, VAL480, TRP481, PRO482, PHE525, ILE526, GLY615, ASP616, VAL617, SER676, LEU677, LEU678, SER679	THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU405, ASP406, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, PHE525, ILE526, ARG527, GLY615, ASP616, VAL617, SER676, LEU677, LEU678	THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, LEU32, ASP282, LEU283, ALA284, ASP404, LEU405, VAL480, TRP481, ASN524, PHE525, ILE526, ARG527, SER676, LEU677, LEU678

De la Tabla 2, podemos observar que en el caso de la CAO presenta la mejor energía de interacción con un valor de -7.327 kcal/mol, pero presentamos las diez mejores energías, debido a que entre ellas la diferencia no es significativa, pudiendo ser estos potenciales sitios de interacción al igual que la primera estructura

En la Figura 16 podemos observar las 10 estructuras más probables, en las que podemos observar que en todos los casos aproximadamente el bolsillo donde interactúa la cis-Annonacin-10-one parece ser siempre la misma.



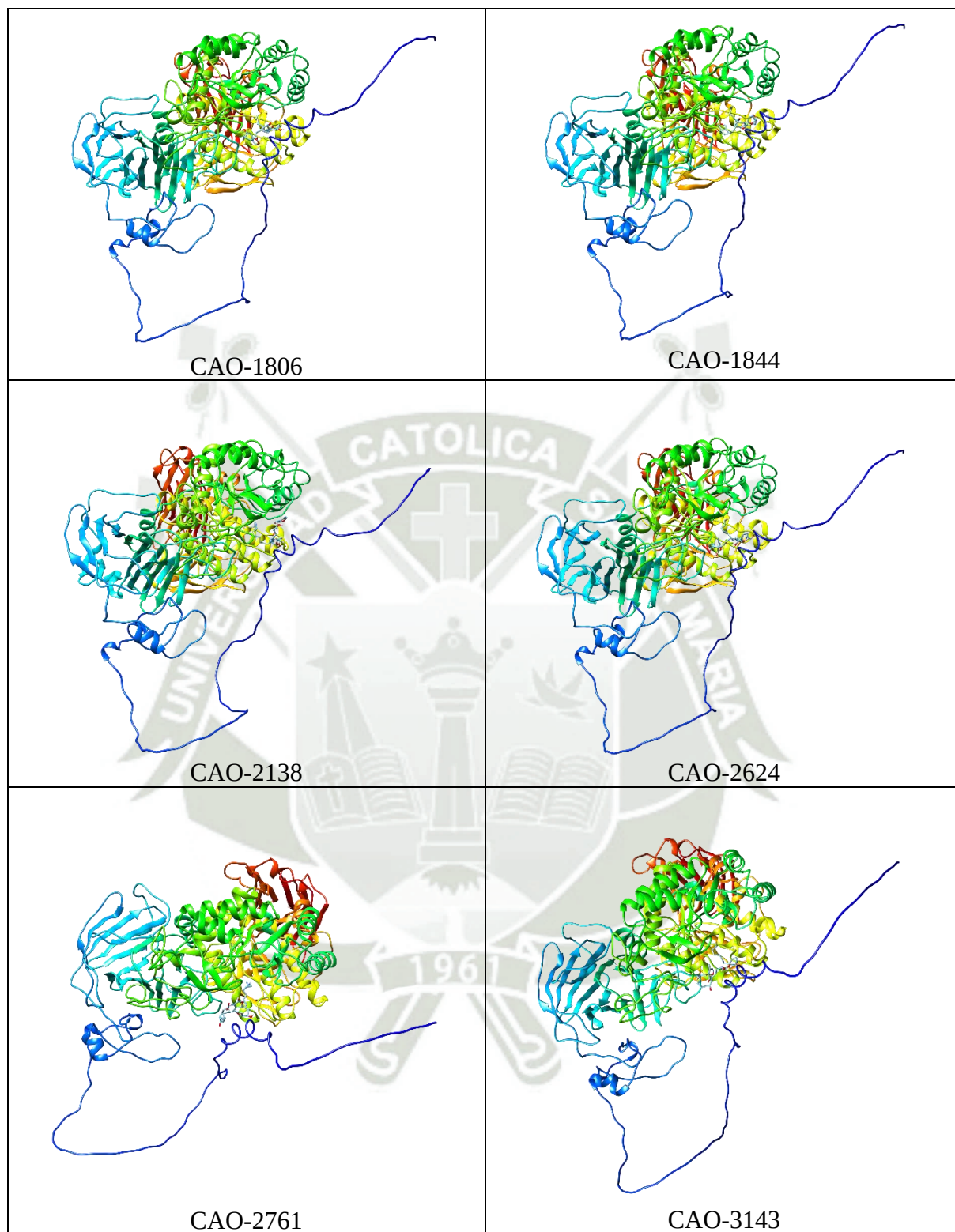


Figura 16.- Las 10 estructuras más probables obtenidas desde el Autodock Vina para la cis-Annonacin-10-one (CAO).

En la figura 17 se ha podido generar la estructura con una superficie hidrofóbica para la estructura de menor energía que corresponde a la CAO-3143, en esta región se puede observar que la cavidad presenta predominantemente regiones positivas (azul) con regiones negativas (blanco) y en menor cantidad carga negativa (rojo).

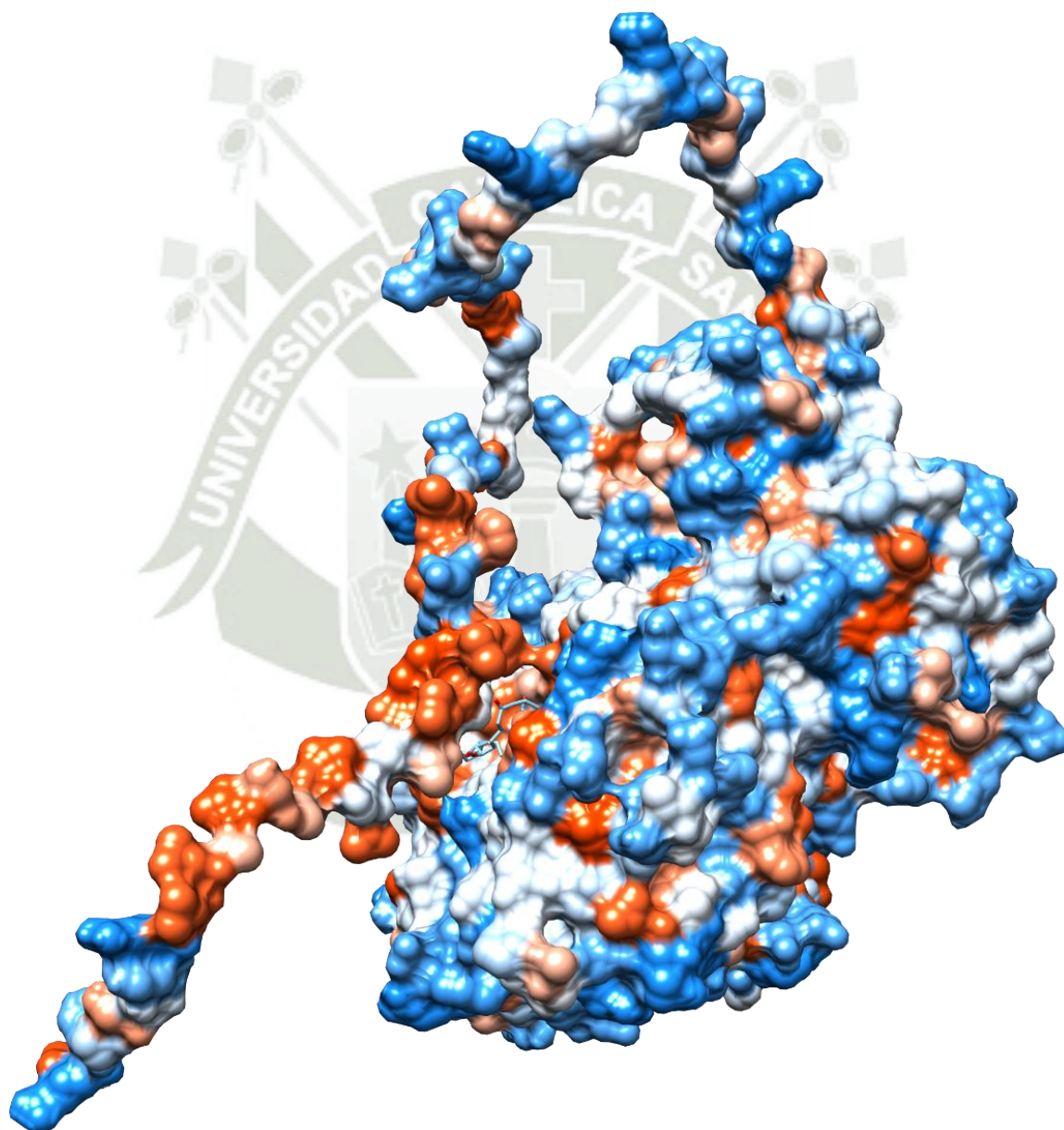


Figura 17. Alfa-glucosidasa interactuando con cis-Annonacin-10-one en la del evento 3143

En la Figura 18. Se observa una ampliación de la zona de interacción de cis-Annonacin-10-one -3143 en donde se observa una interacción con los aminoácidos THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, HIS29, ILE30, LEU31, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, GLY288, GLY288, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, SER484, ASN524, PHE525, ILE526, ASP531, GLY532, PHE649, LEU650, GLY651, SER676, LEU677, LEU678, SER679. En la Tabla 5 se puede observar el listado de aminoácidos interactuantes en cada una de las diez estructuras dockeadas con cis-Annonacin-10-one.

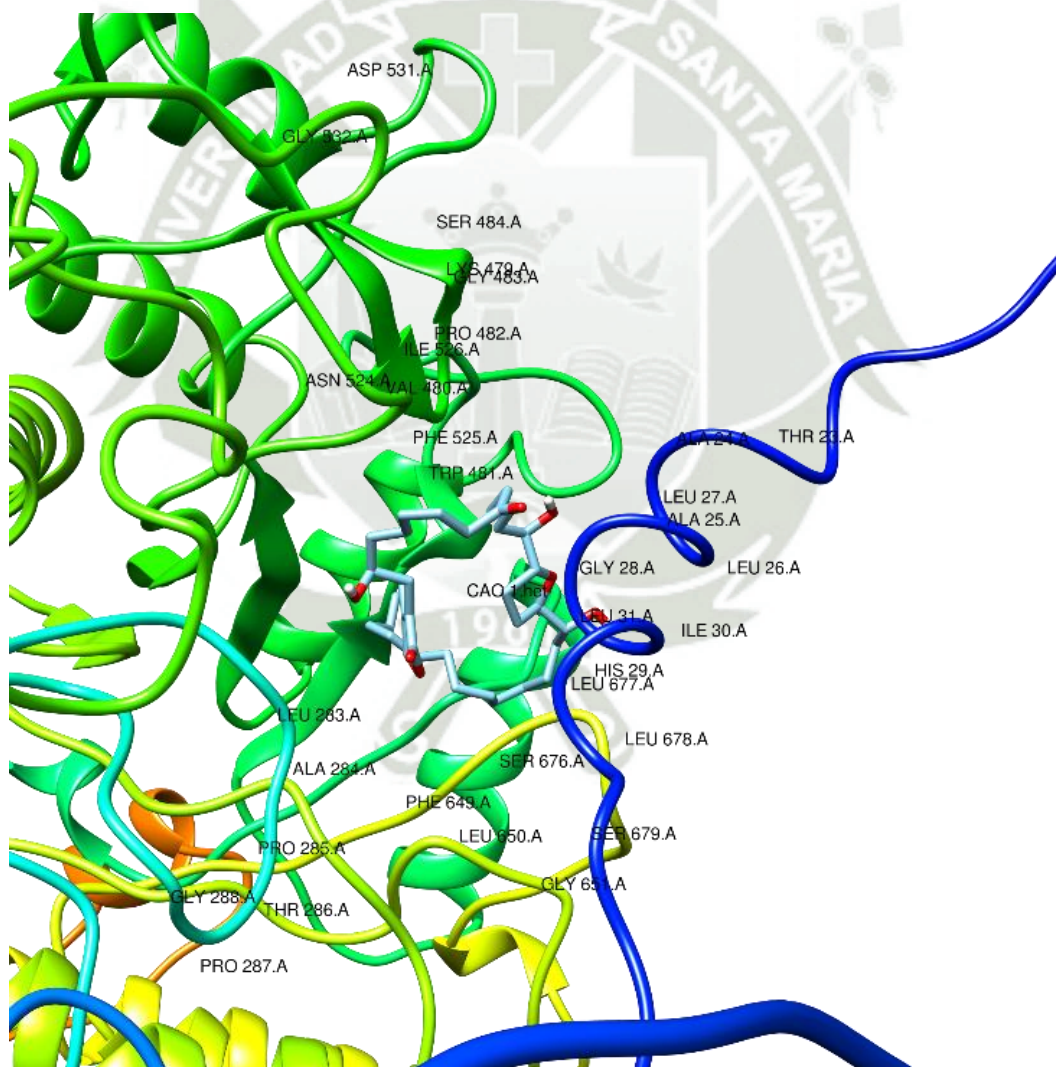


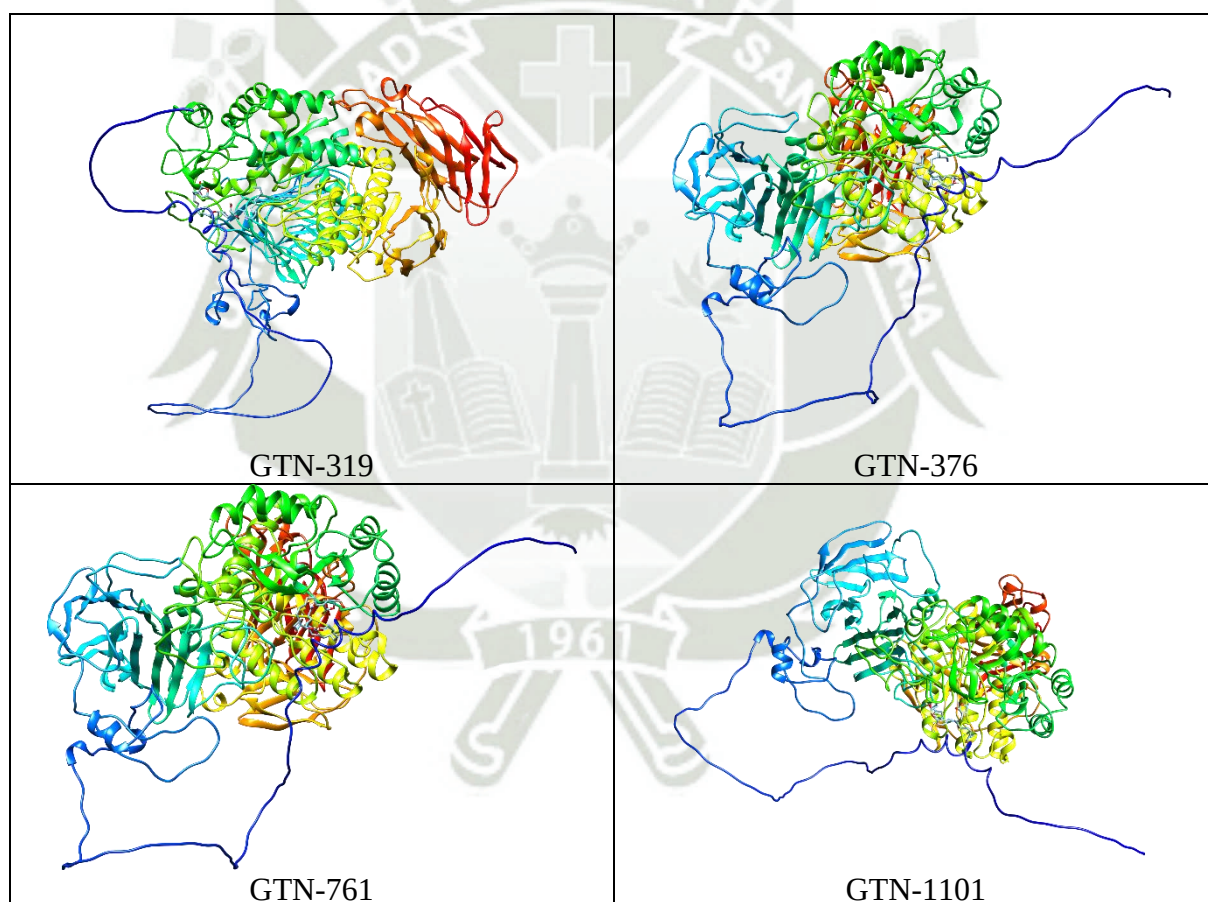
Figura 18. Ampliación de la zona de interacción de la alfa-glucosidasa con cis-Annonacin-10-one en el evento 3143

Tabla 5.- Se presenta los aminoácidos interactuantes en cada una de las diez estructuras dockeadas para la cis-Annonacin-10-one (CAO).

CAO-595	CAO-925	CAO-1279	CAO-1446	CAO-1806
LEU27, GLY28, HIS29, LEU31, LEU32, HIS33, LEU283, PRO285, PRO287, PHE525, ILE526, GLY615, ASP616, VAL617, TRP618, SER619, GLN623, LEU650, GLY651, ASN652, LEU667, LEU678, SER679, LEU680	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, LEU32, ARG281, ASP282, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, GLY288, VAL480, TRP481, PRO482, ASP616, VAL617, TRP618, LEU650, GLY651, SER676, LEU677, LEU678	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, LEU31, LEU32, ASP282, LEU283, ALA284, LEU291, GLY478, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, SER484, THR485, SER523, ASN524, PHE525, ILE526, ALA555, THR556, GLY615, ASP616, LEU650, LEU677, LEU678	ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, LEU31, LEU32, ARG281, ASP282, LEU283, ALA284, PRO285, PHE525, ILE526, ARG527, GLY615, ASP616, SER676, LEU677, LEU678	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, HIS29, LEU31, LEU32, HIS33, ASP282, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, GLY288, GLY288, VAL480, TRP481, PRO482, PHE525, ILE526, ARG527, LEU650, GLY651, LEU667, LEU678, SER679
CAO-1844	CAO-2138	CAO-2624	CAO-2761	CAO-3143
ALA24, ALA25, LEU27, GLY28, HIS29, LEU31, LEU32, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, ASP404, LEU405, ASP406, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, PHE525, ILE526, LEU677, LEU678	ALA24, ALA25, LEU27, GLY28, HIS29, LEU31, LEU32, LEU283, THR286, ARG375, TRP376, GLY377, TYR378, SER379, SER380, VAL480, TRP481, PRO482, PHE525, ILE526, ARG527, VAL617, TRP618, PHE649, LEU650, SER676, LEU677, LEU678	ALA24, ALA25, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU32, HIS33, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, GLY288, ALA289, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, SER484, PHE525, ILE526, ARG527, GLY615, ASP616, VAL617, LEU678	THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, GLY183, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, GLY288, ALA289, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, SER484, ASN524, PHE525, ILE526, GLY615, ASP616, VAL617, TRP618, LEU677, LEU678, SER679, LEU680, PRO681	THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, HIS29, ILE30, LEU31, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, GLY288, GLY288, LYS479, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, SER484, ASN524, PHE525, ILE526, ASP531, GLY532, PHE649, LEU650, GLY651, SER676, LEU677, LEU678, SER679

De la Tabla 2, podemos observar que en el caso de la GTN presenta la mejor energía de interacción con un valor de -7.484 kcal/mol , pero presentamos las diez mejores energías, debido a que entre ellas la diferencia no es significativa, pudiendo ser estos potenciales sitios de interacción al igual que la primera estructura.

En la Figura 19 podemos observar las 10 estructuras más probables, en las que podemos observar que en todos los casos aproximadamente el bolsillo donde interactúa la Gigantetronenin parece ser siempre la misma.



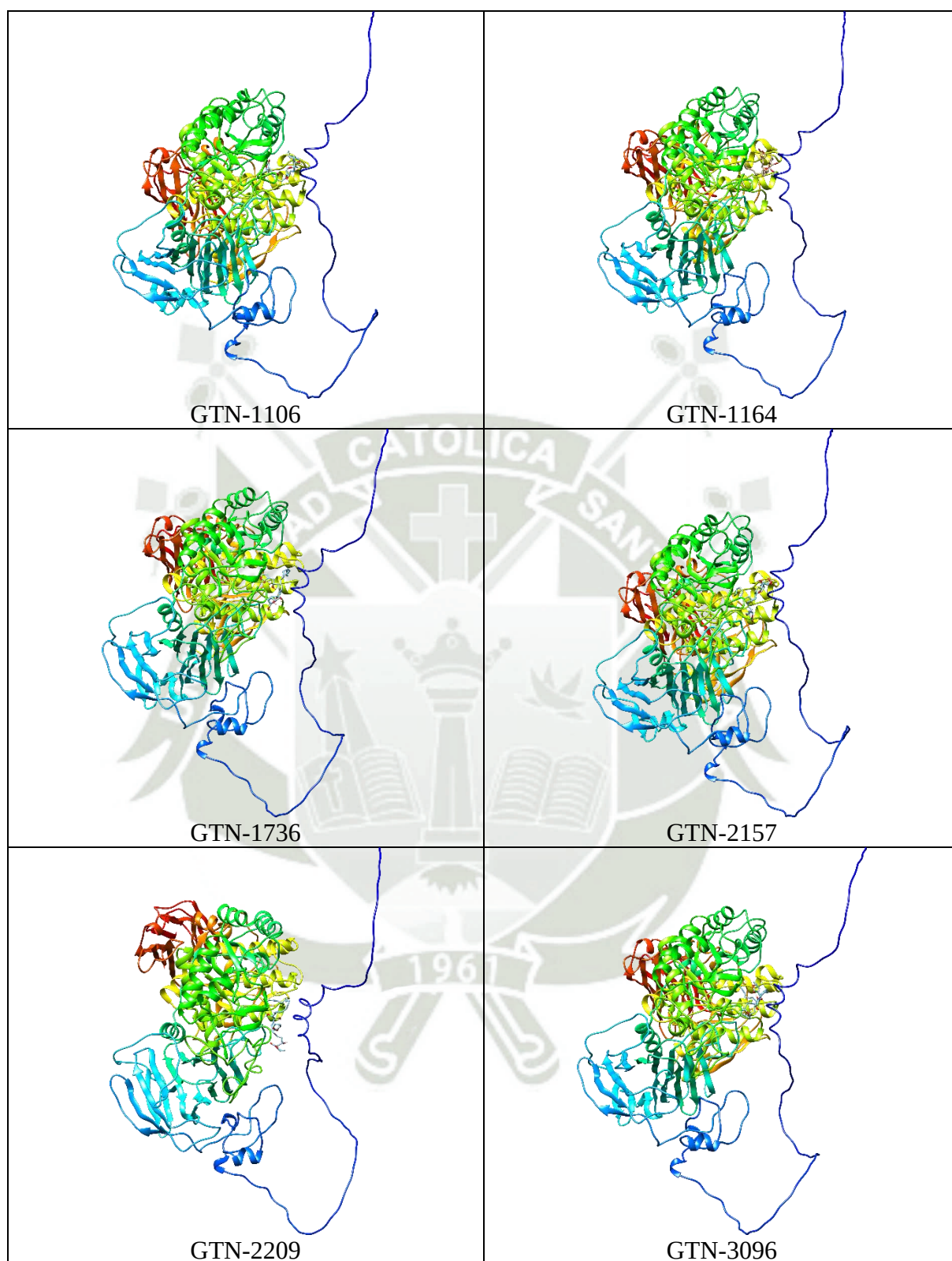


Figura 19.- Las 10 estructuras más probables obtenidas desde el Autodock Vina para la Gigantetronenin (GTN).

En la figura 20 se ha podido generar la estructura con una superficie hidrofóbica para la estructura de menor energía que corresponde a la GTN-319, en esta región se puede observar que la cavidad presenta predominantemente regiones positivas (azul) con regiones negativas (blanco) y en menor cantidad carga negativa (rojo).

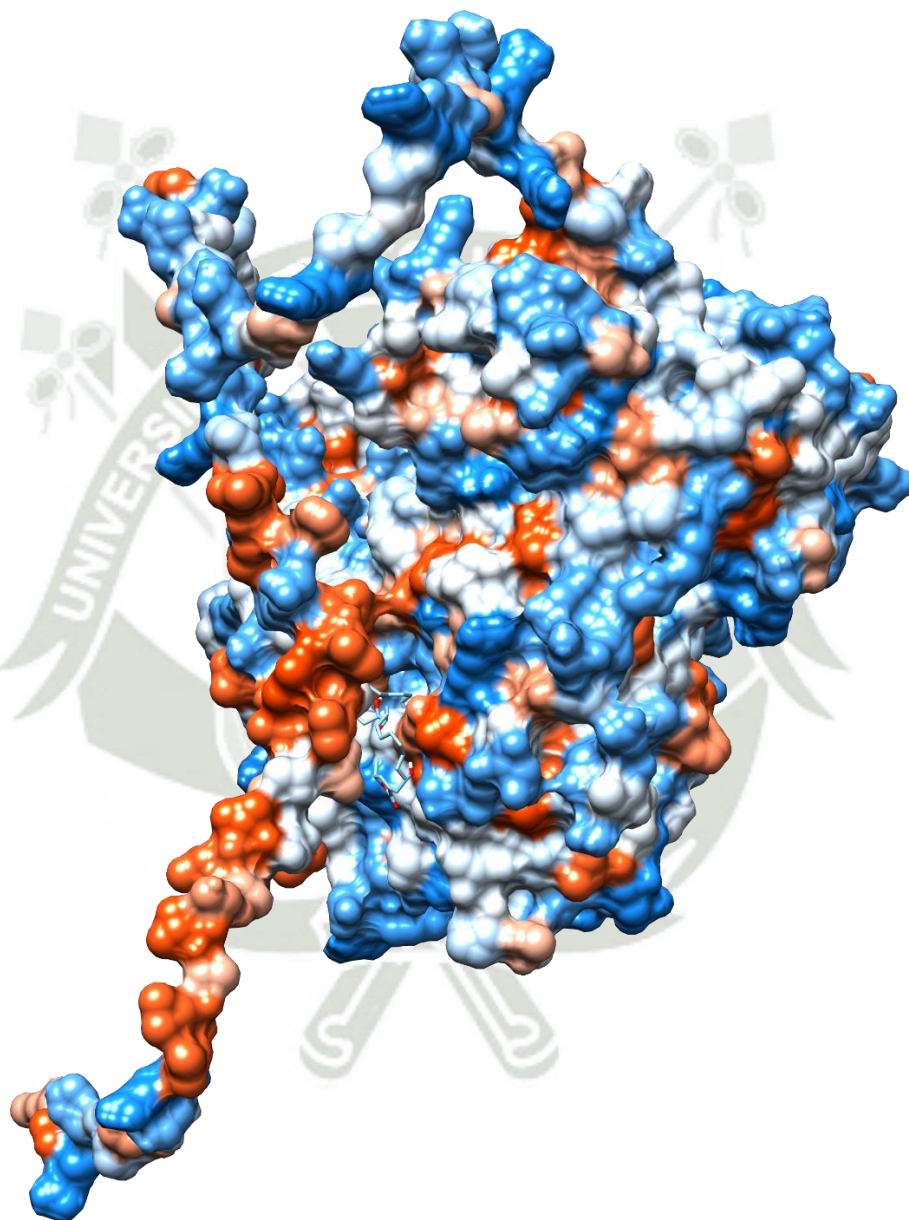


Figura 20. Alfa-glucosidasa interactuando con Gigantetronenin del evento 319

En la Figura 21. Se observa una ampliación de la zona de interacción de Gigantetronenin-319 en donde se observa una interacción con los aminoácidos ALA24, ALA25, LEU27, GLY28, HIS29, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, ASP404, LEU405, ASP406, ASP409, SER410, ARG411, ARG412, VAL480, TRP481, PRO482, PHE525, GLY615, ASP616, VAL617, TRP618, GLY651, ASN652, SER676, LEU677, LEU678, SER679, LEU680. En la Tabla 6 se puede observar el listado de aminoácidos interactuantes en cada una de las diez estructuras dockeadas con Gigantetronenin.

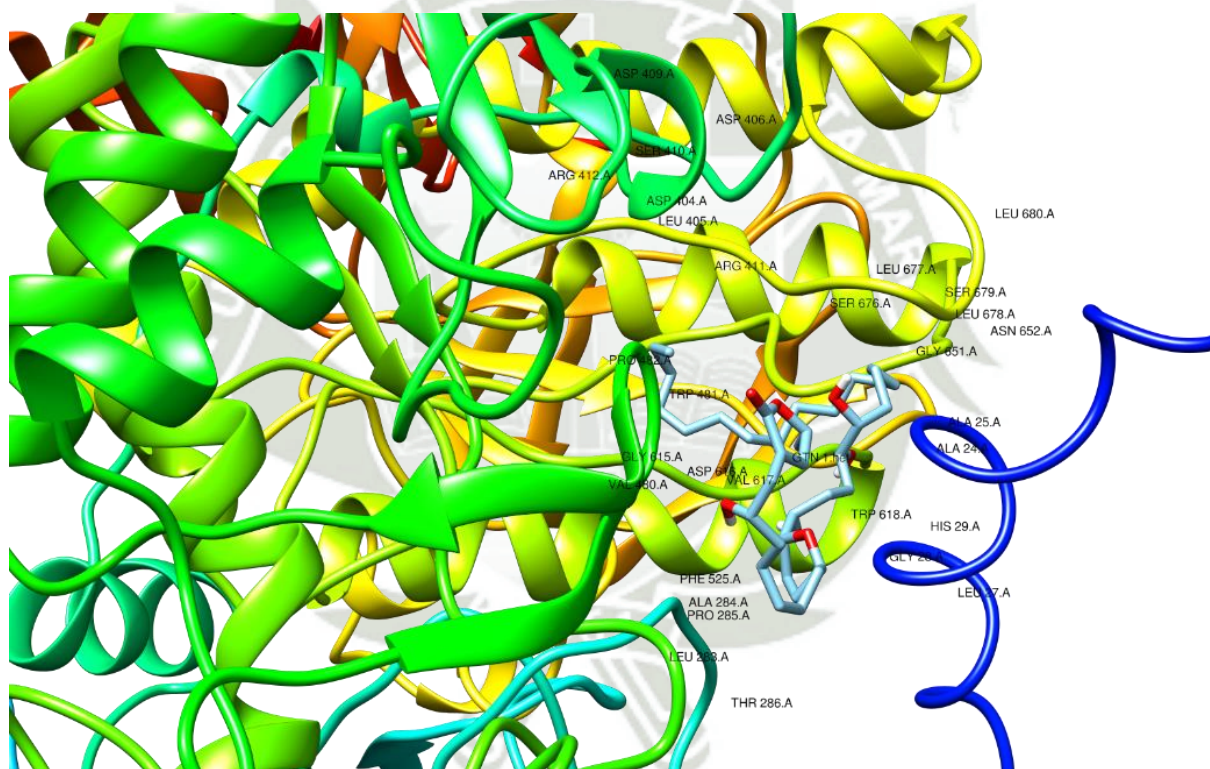


Figura 21. Ampliación de la zona de interacción de la alfa-glucosidasa con Gigantetronenin en el evento 319 GTN-319

Tabla 6.- Se presenta los aminoácidos interactuantes en cada una de las diez estructuras dockeadas para la Gigantetronenin (GTN).

GTN-319	GTN-376	GTN-761	GTN-1101	GTN-1106
ALA24, ALA25, LEU27, GLY28, HIS29, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, ASP404, LEU405, ASP406, ASP409, SER410, ARG411, ARG412, VAL480, TRP481, PRO482, PHE525, GLY615, ASP616, VAL617, TRP618, GLY651, ASN652, SER676, LEU677, LEU678, SER679, LEU680	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, LEU32, HIS33, LEU283, ALA284, PRO285, LEU405, ASP406, VAL480, TRP481, PRO482, GLY615, ASP616, VAL617, TRP618, SER619, SER620, TRP621, GLU622, GLN623, PHE649, LEU650, GLY651, SER676, LEU677, LEU678, SER679	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, LEU31, LEU32, ASP282, LEU283, LEU405, ASP406, TYR407, MET408, ASP409, SER410, ARG411, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, SER484, PHE525, ILE526, GLY651, ASN652, LEU677, LEU678, SER679, LEU680	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, LEU31, LEU32, LEU283, ALA284, VAL480, TRP481, PHE525, ILE526, VAL617, TRP618, LEU677, LEU678, SER679	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, LEU31, LEU32, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, LEU405, ASP406, VAL480, TRP481, PRO482, PHE525, ILE526, GLY651, ASN652, THR653, LEU677, LEU678, SER679, LEU680
GTN-1164	GTN-1736	GTN-2157	GTN-2209	GTN-3096
ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, LEU405, ASP406, VAL480, TRP481, PRO482, GLY483, LEU650, GLY651, LEU677, LEU678	THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, ILE30, LEU31, LEU32, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, PHE525, ILE526, SER676, LEU677, LEU678	THR23, ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, HIS29, ILE30, LEU31, LEU32, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, GLY288, GLY288, ALA289, PHE525, ILE526, ARG527, VAL547, VAL548, GLY549, GLY550, THR551, GLY615, ASP616, VAL617, PHE649, LEU650, GLY651, LEU677, LEU678, SER679	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, HIS29, LEU31, LEU32, ARG281, ASP282, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, GLY288, GLY288, ALA289, VAL480, TRP481, PHE525, ILE526, ARG527, LEU678, SER679, LEU680	ALA24, ALA25, LEU26, LEU27, GLY28, HIS29, LEU31, LEU32, ASP282, LEU283, ALA284, PRO285, THR286, PRO287, GLY288, ALA289, ASP404, LEU405, ASP406, VAL480, TRP481, PRO482, PHE525, ILE526, ARG527

DISCUSIÓN

La diabetes es una enfermedad cuya prevalencia era del 2,8% para todas las edades en el año 2000, y se proyecta que aumentará a alrededor del 4,4% para el año 2030. Se prevé que las defunciones atribuidas a la diabetes llegarán a 366 millones en 2030 (82). La diabetes no solo disminuye tanto la calidad como la esperanza de vida, sino que también es responsable de un conjunto significativo de complicaciones que afectan tanto a los vasos sanguíneos pequeños como a los grandes. Estas pueden incluir problemas como la pérdida de visión, la disfunción renal, ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y la eventual amputación de extremidades (83).

La alfa-glucosidasa es una enzima fundamental en el proceso metabólico de la glucosa, ya que tienen la capacidad de romper enlaces glucósidos, permitiendo la liberación de monosacáridos. La función de la alfa-glucosidasa consiste en separar el enlace alfa-glucósido para liberar α -glucosa desde el extremo no reductor de los oligosacáridos (84). La glucosa es absorbida en el torrente sanguíneo a través de las células epiteliales de la parte superior del intestino delgado, lo que ocasiona un aumento de glucosa después de las comidas. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa pueden competir y reducir la actividad de esta enzima en el intestino delgado, lo que resulta en la retardación o bloqueo de la absorción de glucosa en dicho órgano, logrando una efectiva disminución de los niveles de glucosa en la sangre (85).

De acuerdo con la literatura, se sabe que el inhibidor estándar de la alfa-glucosidasa es la Acarbosa, metabolito que fue aislado del microorganismo *Actinoplanes utahensis*, y que es de amplio uso en tratamientos de la diabetes mellitus tipo 2, en nuestra investigación, se utilizó como patrón de comparación, respecto a la inhibición de la alfa-glucosidasa, con nuestras tres acetogeninas: Annonacin A, cis-Annonacin-10-ona, y la Gigantetronenin (86). En todos los casos se encontró que pueden ser ensamblados con la proteína alfa-glucosidasa. Por la naturaleza de la Acarbosa y las acetogeninas, deberíamos de esperar diferentes regiones de

interacción, porque, en el caso de la acarbosa, presenta un número importante de grupos hidroxilos, mientras que en las acetogeninas presentan cadenas alifáticas con dobles enlaces y algunos grupos hidroxilos. Por lo que, al observar las estructuras del ensamblaje, podemos percibir que los sitios o regiones interactuantes son completamente diferentes, esto debido a lo observado anteriormente.

Tomando en cuenta el mecanismo fisiopatológico de los fármacos que inhiben a la enzima alfa-glucosidasa, se ha logrado establecer nuevas opciones terapéuticas, en el presente trabajo nos enfocamos en la interacción entre las acetogeninas presentes en *Annona Muricata* con la enzima alfa-glucosidasa, la cual es la enzima fundamental en el metabolismo de los carbohidratos.

De nuestra investigación se desprende que los diversos metabolitos secundarios aquí estudiados presentes en la *Annona Muricata*, son susceptibles de interactuar con la alfa-glucosidasa, cuyas energías de interacción se halla muy cercanas entre ellas, con una dispersión media de 3.05% lo que indica que entre ellas son posibles todos los eventos entre sí, así mismo, cabe indicar que en todos los casos se ubican en la misma región, con más o menos el mismo número de interacciones, para el caso de la molécula patrón, en nuestro caso la Acarbosa, su energía de interacción es mayor que las moléculas presentes en la *Annona Muricata*, cuya diferencia respecto al promedio es de 11.1%, adicionalmente cabe mencionar que el sitio de interacción para la Acarbosa es en la posición opuesta a la región de interacción de los metabolitos secundarios presentes en la *Annona Muricata*.

Se puede postular que los metabolitos secundarios estudiados en la presente investigación si presentan un efecto inhibitorio con respecto a la alfa-glucosidasa, pero en menor proporción que la Acarbosa, pero al encontrarse al mismo tiempo en el sistema, ellas pueden actuar en forma consorciada, lo que explicaría de alguna forma la observable empírica de la disminución de glucosa en sangre debido a que se ha bloqueado el transporte desde el tracto intestinal de la glucosa hacia la sangre por efecto de la inhibición de la alfa-glucosidasa.

CONCLUSIONES

PRIMERA: Se pudo identificar desde la base de datos de Protein Data Bank a la alfa-glucosidasa, con código 5NN8, la cual fue completada mediante el servidor AlphaFold, y las estructuras de las tres acetogeninas como de la Acarbosa, fueron encontradas en el servidor PubChem.

SEGUNDA: Para los metabolitos secundarios, así como para la Acarbosa, se parametrizo el campo de fuerza en el servidor de LiparGen de la Universidad de Yale. La alfa-glucosidasa fue estabilizada en una simulación molecular de 100ns en un ensamble isobárico isotérmico (NPT) logrando la región de equilibrio para iniciar los respectivos sistemas dockeados.

TERCERA: Para el dockeo de los sistemas, al ser eventos probabilísticos, se realizó un total de 32000 eventos, ya que en cada corrida se solicitó las 10 mejores estructuras, y se realizaron un total de 3200 corridas, para de esta forma garantizar que las estructuras interactuantes sean las más probables estocásticamente.

CUARTA: Se puede concluir que hemos observado como una explicación a lo reportado empíricamente, una acción consorciada de parte de las acetogeninas durante la inhibición de la alfa-glucosidasa.

RECOMENDACIONES

PRIMERA Se recomienda realizar una simulación molecular de unos 100ns para los sistemas interactuantes, para determinar si son estructuras que están sujetas a las leyes determinísticas.

SEGUNDA Se recomienda la investigación continua de acetogeninas como potenciales inhibidores de la enzima alfa-glucosidasa, con el fin de aumentar la comprensión sobre su principio activo y el funcionamiento de esta enzima, lo que podría ser útil en investigaciones futuras.

TERCERA Se recomienda replicar los estudios *in silico* con el objetivo de ahondar en la evaluación de la alfa-glucosidasa, con la intención de que en el futuro se puedan aplicar nuevos enfoques terapéuticos en pacientes que padecen diabetes mellitus.

CUARTA Se recomienda profundizar en estudios exploratorios *in silico* que permite predecir y simular comportamientos estructurales, así como analizar las propiedades físico-químicas de modelos estructurales. Estos podrían ser herramientas valiosas para el tratamiento de la Diabetes Mellitus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
2. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* enero de 2019;13(1):364–72.
3. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol [Internet].* el 24 de enero de 2017 [citado el 13 de febrero de 2024];8. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2017.00006/full>
4. Yang W, Liu J, Shan Z, Tian H, Zhou Z, Ji Q, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* enero de 2014;2(1):46–55.
5. Valdes M, Calzada F, Mendieta-Wejebe J. Structure–Activity Relationship Study of Acyclic Terpenes in Blood Glucose Levels: Potential α -Glucosidase and Sodium Glucose Cotransporter (SGLT-1) Inhibitors. *Molecules.* el 6 de noviembre de 2019;24(22):4020.
6. Valdés M, Calzada F, Mendieta-Wejebe JE, Merlín-Lucas V, Velázquez C, Barbosa E. Antihyperglycemic Effects of *Annona diversifolia* Safford and Its Acyclic Terpenoids: α -Glucosidase and Selective SGLT1 Inhibitors. *Molecules.* el 24 de julio de 2020;25(15):3361.
7. Salehi, Ata, V. Anil Kumar, Sharopov, Ramírez-Alarcón, Ruiz-Ortega, et al. Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules.* el 30 de septiembre de 2019;9(10):551.
8. Arumugam G, Manjula P, Paari N. A review: Anti diabetic medicinal plants used for diabetes mellitus. *J Acute Dis.* 2013;2(3):196–200.
9. Justino AB, Miranda NC, Franco RR, Martins MM, Silva NMD, Espindola FS. *Annona muricata* Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with in vitro antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation. *Biomed Pharmacother.* abril de 2018;100:83–92.
10. Kharroubi AT. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015;6(6):850.
11. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother.* diciembre de 2023;168:115734.
12. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* el 6 de marzo de 2020;21(5):1835.

13. INEI. PERÚ: ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES Y TRANSMISIBLES, 2022 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://proyectos.inei.gob.pe/endes/salud.asp>
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. el 1 de enero de 2024;47(Supplement_1):S20–42.
15. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185–200.
16. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. el 30 de agosto de 2020;21(17):6275.
17. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. enero de 2023;135(S1):7–17.
18. Shubrook JH, Chen W, Lim A. Evidence for the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Osteopath Med*. el 1 de noviembre de 2018;118(11):730–7.
19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*. junio de 2002;359(9323):2072–7.
20. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. noviembre de 2020;131:110708.
21. Seino S, Sugawara K, Yokoi N, Takahashi H. β -Cell signalling and insulin secretagogues: A path for improved diabetes therapy. *Diabetes Obes Metab*. septiembre de 2017;19(S1):22–9.
22. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2015;4:840–8.
23. Quillen DM, Samraj G, Kuritzky L. Improving Management of Type 2 Diabetes Mellitus: 2. Biguanides. *Hosp Pract*. el 15 de octubre de 1999;34(11):41–4.
24. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. septiembre de 2017;60(9):1586–93.
25. Tyagi S, Sharma S, Gupta P, Saini A, Kaushal C. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res*. 2011;2(4):236.
26. Greenfield JR, Chisholm DJ. Experimental and clinical pharmacology: Thiazolidinediones - mechanisms of action. *Aust Prescr*. el 1 de junio de 2004;27(3):67–70.
27. Adeghate E, Kalász H. Amylin Analogues in the Treatment of Diabetes Mellitus: Medicinal Chemistry and Structural Basis of its Function. *Open Med Chem J*. el 9 de septiembre de 2011;5(Suppl 2):78–81.

28. Hoogwerf B. Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* abril de 2008;Volume 4:355–62.
29. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin Agonists: A Novel Approach in the Treatment of Diabetes. *Diabetes.* el 1 de diciembre de 2004;53(suppl_3):S233–8.
30. Knop FK, Hansen K, Knop FK. Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes – a review. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* mayo de 2010;Volume 3:155–63.
31. Holst JJ. From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy. *Front Endocrinol.* el 26 de abril de 2019;10:260.
32. Harris KB, McCarty DJ. Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab.* febrero de 2015;6(1):3–18.
33. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* febrero de 2017;24(1):73–9.
34. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health.* el 17 de agosto de 2019;16(16):2965.
35. Wehmeier UF, Piepersberg W. Biotechnology and molecular biology of the α -glucosidase inhibitor acarbose. *Appl Microbiol Biotechnol.* el 1 de febrero de 2004;63(6):613–25.
36. Narita T, Yokoyama H, Yamashita R, Sato T, Hosoba M, Morii T, et al. Comparisons of the effects of 12-week administration of miglitol and voglibose on the responses of plasma incretins after a mixed meal in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2012;14(3):283–7.
37. Derosa G, Mereu R, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, et al. Effect of pioglitazone and acarbose on endothelial inflammation biomarkers during oral glucose tolerance test in diabetic patients treated with sulphonylureas and metformin: Pioglitazone vs. acarbose and endothelial inflammation. *J Clin Pharm Ther.* octubre de 2010;35(5):565–79.
38. Derosa G, Maffioli P. Mini-Special Issue paper Management of diabetic patients with hypoglycemic agents α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.* 2012;5:899–906.
39. Holt RIG, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabet Med.* marzo de 2014;31(3):282–91.
40. Zubaidi SN, Mohd Nani H, Ahmad Kamal MS, Abdul Qayyum T, Maarof S, Afzan A, et al. *Annona muricata*: Comprehensive Review on the Ethnomedicinal, Phytochemistry, and Pharmacological Aspects Focusing on Antidiabetic Properties. *Life Basel Switz.* el 28 de enero de 2023;13(2):353.

41. Mutakin M, Fauziati R, Fadhilah FN, Zuhrotun A, Amalia R, Hadisaputri YE. Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). Mol Basel Switz. el 10 de febrero de 2022;27(4):1201.
42. Coria-Téllez AV, Montalvo-González E, Yahia EM, Obledo-Vázquez EN. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. Arab J Chem. julio de 2018;11(5):662–91.
43. Abdul Wahab SM, Jantan I, Haque MA, Arshad L. Exploring the Leaves of *Annona muricata* L. as a Source of Potential Anti-inflammatory and Anticancer Agents. Front Pharmacol. 2018;9:661.
44. Kadir A, Zorofchian Moghadamtousi S, Rouhollahi E, Karimian H, Ameen Abdulla M, Fadaeinasab M. Gastroprotective activity of *Annona muricata* leaves against ethanol-induced gastric injury in rats via Hsp70/Bax involvement. Drug Des Devel Ther. octubre de 2014;2099.
45. Nwokocha CR, Owu DU, Gordon A, Thaxter K, McCalla G, Ozolua RI, et al. Possible mechanisms of action of the hypotensive effect of *Annona muricata* (soursop) in normotensive Sprague-Dawley rats. Pharm Biol. noviembre de 2012;50(11):1436–41.
46. Padma P, Pramod NP, Thyagarajan SP, Khosa RL. Effect of the extract of *Annona muricata* and *Petunia nyctaginiflora* on Herpes simplex virus. J Ethnopharmacol. mayo de 1998;61(1):81–3.
47. Prasad SK, Pradeep S, Shimavallu C, Kollur SP, Syed A, Marraiki N, et al. Evaluation of *Annona muricata* Acetogenins as Potential Anti-SARS-CoV-2 Agents Through Computational Approaches. Front Chem. 2020;8:624716.
48. Adefegha SA, Oyeleye SI, Oboh G. Distribution of Phenolic Contents, Antidiabetic Potentials, Antihypertensive Properties, and Antioxidative Effects of Soursop (*Annona muricata* L.) Fruit Parts In Vitro. Biochem Res Int. 2015;2015:347673.
49. Agu KC, Eluehike N, Ofeimun RO, Abile D, Ideho G, Ogedengbe MO, et al. Possible anti-diabetic potentials of *Annona muricata* (soursop): inhibition of α -amylase and α -glucosidase activities. Clin Phytoscience. diciembre de 2019;5(1):21.
50. Adewole SO, Ojewole JAO. Protective effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. Afr J Tradit Complement Altern Med AJTCAM. el 25 de octubre de 2008;6(1):30–41.
51. Adeyemi DO, Komolafe OA, Adewole OS, Obuotor EM, Adenowo TK. Anti hyperglycemic activities of *Annona muricata* (Linn). Afr J Tradit Complement Altern Med AJTCAM. el 25 de octubre de 2008;6(1):62–9.
52. Olas B. The Antioxidant Potential of Graviola and Its Potential Medicinal Application. Nutrients. el 12 de enero de 2023;15(2):402.
53. Tempesta MS, Kriek GR, Bates RB. Uvaricin, a new antitumor agent from *Uvaria accuminata* (Annonaceae). J Org Chem. julio de 1982;47(16):3151–3.

54. Dang YJ, Feng HZ, Zhang L, Hu CH, Zhu CY. In Situ Absorption in Rat Intestinal Tract of Solid Dispersion of Annonaceous Acetogenins. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:1–9.
55. Qazi AK, Siddiqui JA, Jahan R, Chaudhary S, Walker LA, Sayed Z, et al. Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers. *Carcinogenesis*. el 5 de abril de 2018;39(4):522–33.
56. Tapprich WE, Reichart L, Simon DM, Duncan G, McClung W, Grandgenett N, et al. An instructional definition and assessment rubric for bioinformatics instruction. *Biochem Mol Biol Educ*. enero de 2021;49(1):38–45.
57. Boguski M. Bioinformatics? a new era. *Trends Biotechnol*. noviembre de 1998;16:1–3.
58. Bayat A. Science, medicine, and the future: Bioinformatics. *BMJ*. el 27 de abril de 2002;324(7344):1018–22.
59. van Kampen AHC, Moerland PD. Taking Bioinformatics to Systems Medicine. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2016;1386:17–41.
60. Fourment M, Gillings MR. A comparison of common programming languages used in bioinformatics. *BMC Bioinformatics*. el 5 de febrero de 2008;9:82.
61. Morais D, Roesch LFW, Redmile-Gordon M, Santos FG, Baldrian P, Andreote FD, et al. BTW-Bioinformatics Through Windows: an easy-to-install package to analyze marker gene data. *PeerJ*. 2018;6:e5299.
62. Arita M, Karsch-Mizrachi I, Cochrane G. The international nucleotide sequence database collaboration. *Nucleic Acids Res*. el 8 de enero de 2021;49(D1):D121–4.
63. Burley SK, Bhikadiya C, Bi C, Bittrich S, Chen L, Crichlow GV, et al. RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences. *Nucleic Acids Res*. el 8 de enero de 2021;49(D1):D437–51.
64. Geng H, Chen F, Ye J, Jiang F. Applications of Molecular Dynamics Simulation in Structure Prediction of Peptides and Proteins. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:1162–70.
65. Epstein CJ, Goldberger RF, Anfinsen CB. The Genetic Control of Tertiary Protein Structure: Studies With Model Systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. el 1 de enero de 1963;28(0):439–49.
66. Vanommeslaeghe K, Guvench O, MacKerell AD. Molecular Mechanics. *Curr Pharm Des*. el 31 de mayo de 2014;20(20):3281–92.
67. Lindorff-Larsen K, Piana S, Dror RO, Shaw DE. How Fast-Folding Proteins Fold. *Science*. el 28 de octubre de 2011;334(6055):517–20.
68. Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith JC, Hess B, et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*. septiembre de 2015;1–2:19–25.

69. Huang CC, Meng EC, Morris JH, Pettersen EF, Ferrin TE. Enhancing UCSF Chimera through web services. *Nucleic Acids Res.* el 1 de julio de 2014;42(W1):W478–84.
70. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* el 1 de enero de 2000;28(1):235–42.
71. Molitor R. New trends in bioinformatics: from genome sequence to personalized medicine. *Exp Gerontol.* octubre de 2003;38(10):1031–6.
72. Payghan PV, Bera I, Bhattacharyya D, Ghoshal N. Computational Studies for Structure-Based Drug Designing Against Transmembrane Receptors: pLGICs and Class A GPCRs. *Front Phys.* el 25 de septiembre de 2018;6:52.
73. Schneidman-Duhovny D, Inbar Y, Nussinov R, Wolfson HJ. PatchDock and SymmDock: servers for rigid and symmetric docking. *Nucleic Acids Res.* el 1 de julio de 2005;33(Web Server):W363–7.
74. Lovell SC, Davis IW, Arendall WB, De Bakker PIW, Word JM, Prisant MG, et al. Structure validation by $\text{C}\alpha$ geometry: ϕ, ψ and $\text{C}\beta$ deviation. *Proteins Struct Funct Bioinforma.* el 15 de febrero de 2003;50(3):437–50.
75. Wiederstein M, Sippl MJ. ProSA-web: interactive web service for the recognition of errors in three-dimensional structures of proteins. *Nucleic Acids Res.* el 8 de mayo de 2007;35(Web Server):W407–10.
76. Damayanti DS, Utomo DH, Kusuma C. Revealing the potency of *Annona muricata* leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment through computational study. *Silico Pharmacol.* el 26 de junio de 2017;5(1):3.
77. Son Y, Lee H, Son SY, Lee CH, Kim SY, Lim Y. Ameliorative Effect of *Annona muricata* (Graviola) Extract on Hyperglycemia Induced Hepatic Damage in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants.* el 29 de septiembre de 2021;10(10):1546.
78. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J Chem Inf Model.* el 23 de agosto de 2021;61(8):3891–8.
79. Duhovny D, Nussinov R, Wolfson HJ. Efficient Unbound Docking of Rigid Molecules. En: Guigó R, Gusfield D, editores. *Algorithms in Bioinformatics [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002 [citado el 25 de marzo de 2024]. p. 185–200. (Goos G, Hartmanis J, Van Leeuwen J. *Lecture Notes in Computer Science*; vol. 2452). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/3-540-45784-4_14
80. Kim S. Getting the most out of PubChem for virtual screening. *Expert Opin Drug Discov.* septiembre de 2016;11(9):843–55.
81. Sejal Patel, Patel JK. A review on a miracle fruits of *Annona muricata*. *J Pharmacogn Phytochem.* 5(1):137–48.
82. Riyaphan J, Pham DC, Leong MK, Weng CF. In Silico Approaches to Identify Polyphenol Compounds as α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitors against Type-II Diabetes. *Biomolecules.* el 14 de diciembre de 2021;11(12):1877.

83. Kanter JE, Bornfeldt KE. Impact of Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* junio de 2016;36(6):1049–53.
84. Ibrahim MA, Bester MJ, Neitz AWH, Gaspar ARM. Structural properties of bioactive peptides with α -glucosidase inhibitory activity. *Chem Biol Drug Des.* febrero de 2018;91(2):370–9.
85. Ha TJ, Bo Song S, Ko J, Park CH, Ko JM, Choe ME, et al. Isolation and identification of α -glucosidase inhibitory constituents from the seeds of *Vigna nakashimae*: Enzyme kinetic study with active phytochemical. *Food Chem.* noviembre de 2018;266:483–9.
86. Mao XM, He K, Shi JC. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of diabetes in Chinese patients. *Ther Clin Risk Manag.* junio de 2014;505.

