

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**Análisis bioinformático de derivados de la nicotina y metabolitos de plantas
peruanas frente al receptor nicotínico de acetilcolina vinculada a la
esquizofrenia**

Tesis presentada por el Bachiller:

Perales Apaza, Angel Gabino

ORCID: 0009-0001-6349-5384

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor (a):

Dra. Barazorda Ccahuana, Haruna Luz

ORCID: 0000-0001-8791-0506

Arequipa - Perú

2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 25 de Junio del 2025

Dictamen: 011206-C-EPFvB-2025

Visto el borrador del expediente 011206, presentado por:

2018246921 - PERALES APAZA ANGEL GABINO

Titulado:

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE DERIVADOS DE LA NICOTINA Y METABOLITOS DE PLANTAS PERUANAS FRENTE AL RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA VINCULADA A LA ESQUIZOFRENIA

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

**29440909 - MOLINA RODRIGUEZ FREDY NICOLAS
DICTAMINADOR**



**43668681 - PAREDES FUENTES JULITZA LINDSEY
DICTAMINADOR**



**44327250 - MEDINA PEREZ JEANETH MARISOL
DICTAMINADOR**



Análisis bioinformático de derivados de la nicotina y metabolitos de plantas peruanas frente al receptor nicotínico de acetilcolina vinculada a la esquizofrenia

INFORME DE ORIGINALIDAD

11%

INDICE DE SIMILITUD

9%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Católica de Santa María	2%
	Trabajo del estudiante	
2	hdl.handle.net	1%
	Fuente de Internet	
3	tesis.ucsm.edu.pe	1%
	Fuente de Internet	
4	Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA	<1%
	Trabajo del estudiante	
5	www.coursehero.com	<1%
	Fuente de Internet	
6	archives.univ-biskra.dz	<1%
	Fuente de Internet	
7	repositorio.xoc.uam.mx	<1%
	Fuente de Internet	

patents.google.com

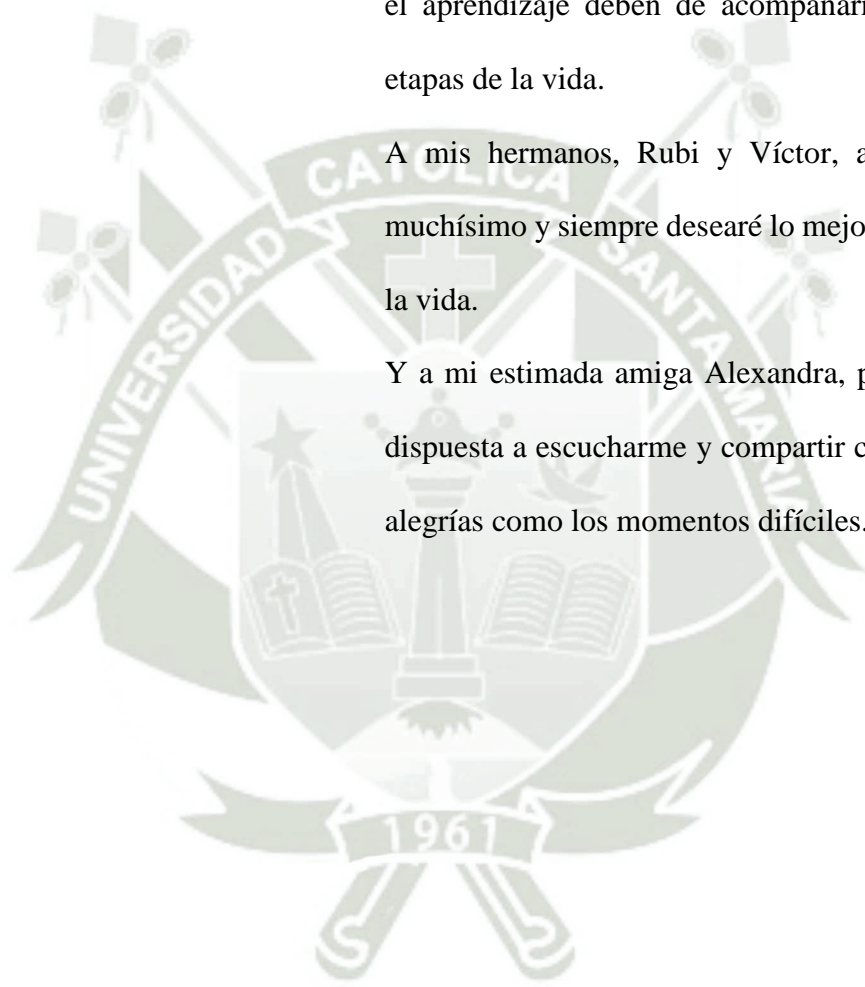
DEDICATORIA

A mis padres, por confiar en mí incondicionalmente y brindarme su apoyo constante a lo largo de toda mi formación universitaria.

A mi tía Celestina, por ser ejemplo de que el estudio y el aprendizaje deben de acompañarnos en todas las etapas de la vida.

A mis hermanos, Rubi y Víctor, a quienes quiero muchísimo y siempre desearé lo mejor en el camino de la vida.

Y a mi estimada amiga Alexandra, por estar siempre dispuesta a escucharme y compartir conmigo tanto las alegrías como los momentos difíciles.



AGRADECIMIENTO

Primeramente, un agradecimiento sincero a mi asesora PhD. Haruna Barazorda Ccahuana, Docente Investigadora del Computational Biology and Chemistry Research Group (CBCRG), por permitirme realizar la tesis en el área de la bioinformática, estar siempre dispuesta a responder mis dudas y brindarme el conocimiento necesario para su culminación.

También agradezco el uso del equipo computacional del proyecto interno UCSM de Resolución N° 29002-R-2022 e Igualmente, agradezco al Dr. Miguel Chávez Fumagalli y todos los miembros del CBCRG, por brindarme su apoyo y amistad.

RESUMEN

La esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas más incapacitantes a nivel mundial y presenta una elevada tasa de mortalidad debido a la complejidad de sus síntomas. En este estudio, se evaluó mediante herramientas bioinformáticas la interacción de derivados de la nicotina y metabolitos de plantas peruanas con el receptor nicotínico de acetilcolina ($\alpha 4\beta 2$), una diana terapéutica vinculada a esta patología. Se construyó una biblioteca de compuestos con similitud estructural $\geq 65\%$ con la nicotina a partir de la base de datos ChEMBL, así como metabolitos extraídos de la base de datos PeruNPDB. Se preparó la estructura del receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$) y se realizaron estudios de cribado virtual, dinámica molecular y análisis de propiedades ADMET. Se identificaron 53 derivados de nicotina y 46 metabolitos con afinidades de unión superiores a la nicotina (-6.60 kcal/mol). Los análisis de dinámica molecular revelaron que la vareniclina presentó mayor estabilidad del complejo receptor–ligando que la nicotina, siendo superada por los compuestos PERUNPDB037 y ChEMBL4897703. La mayoría de los compuestos mostraron propiedades ADMET favorables. Estos resultados sugieren que varios derivados naturales y sintéticos podrían actuar como moduladores eficaces del receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$), con potencial aplicación terapéutica en el tratamiento de la esquizofrenia.

Palabras Clave: Bioinformática, Cribado virtual, Dinámica molecular

ABSTRACT

Schizophrenia is one of the most disabling psychiatric illnesses at the and has a high mortality rate due to the complexity of its symptoms. In this study, the interaction of nicotine derivatives and metabolites of Peruvian plants with the nicotinic receptor acetylcholine ($\alpha 4\beta 2$), a therapeutic target linked to this pathology. It was built a library of compounds with structural similarity $\geq 65\%$ to nicotine from the ChEMBL database, as well as metabolites extracted from the PeruNPDB database. The structure of the nAChR receptor ($\alpha 4\beta 2$) was prepared and studies were carried out virtual screening, molecular dynamics and ADMET property analysis. A total of 53 nicotine derivatives and 46 metabolites with binding affinities greater than the nicotine (-6.60 kcal/mol). Molecular dynamics analyses revealed that varenicline presented greater stability of the receptor-ligand complex than nicotine, being surpassed by compounds PERUNPDB037 and ChEMBL4897703. Most of the compounds showed favorable ADMET properties. These results suggest that Several natural and synthetic derivatives could act as effective modulators of nAChR receptor ($\alpha 4\beta 2$), with potential therapeutic application in the treatment of schizophrenia.

Keywords: Bioinformatics, Virtual screening, Molecular dynamics

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN 1

Objetivos 3

Objetivo General 3

Objetivos Específicos 3

Hipótesis 4

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO 5

1.1 Esquizofrenia 5

1.1.1. Generalidades 5

1.1.2. Antecedentes históricos 5

1.1.3. Síntomas de la esquizofrenia 6

1.1.4. Factores etiológicos 6

1.1.5. Blancos terapéuticos vinculados a la esquizofrenia 7

1.1.6. Efectos adversos del uso de los antipsicóticos 13

1.1.7. Alternativas terapéuticas para la esquizofrenia 13

1.2. Importancia de metabolitos medicinales 14

1.3. Nicotina 15

1.4. Receptor de acetilcolina 16

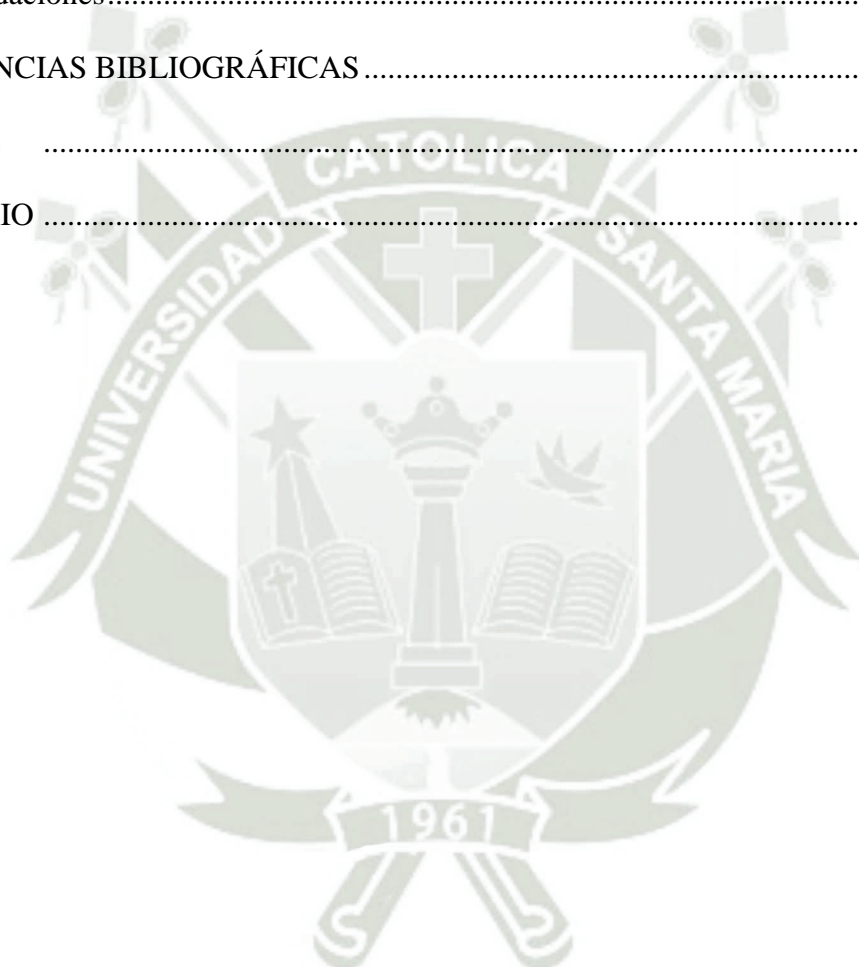
1.5. Receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ 17

1.6. Bioinformática 18

1.6.1. Bases de datos 18

1.6.2. Cribado virtual.....	19
1.6.3. Modelamiento molecular.....	19
1.6.4. Diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC)	20
1.6.5. Propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET)	21
CAPÍTULO II. MÉTODOS Y DETALLES COMPUTACIONALES.....	22
2.1. Lugar de ejecución.....	22
2.2. Detalles computacionales	22
2.2.1. Equipo computacional.....	22
2.2.2. Programas computacionales	22
2.2.3. Servidores en línea	24
2.3. Metodología.....	26
2.3.1. Preparación de una lista de compuestos derivados de la nicotina y metabolitos de plantas peruanas	26
2.3.2. Preparación del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) $\alpha 4\beta 2$	27
2.3.3. Preparación de la membrana del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) $\alpha 4\beta 2$	28
2.3.4. Diseño de fármacos asistidos por computadora	28
2.3.5. Simulación de dinámica molecular	29
2.3.6. Evaluación de propiedades absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET)	30
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	32
3.1. Lista de compuestos.....	32
3.2. Análisis del receptor nicotínico de acetilcolina ($\alpha 4\beta 2$)	33
3.3. Análisis del diseño asistido por computadora	38

3.4. Análisis de la simulación de dinámica molecular.....	50
3.5. Análisis de las interacciones receptor–ligando.....	61
3.6. Análisis de las propiedades ADMET	68
CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	82
Conclusiones	82
Recomendaciones.....	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
ANEXOS	95
GLOSARIO	154



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los bolsillos analizados en DoGSiteScore, teniendo en cuenta los 2 mejores bolsillos de unión del receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$)	38
Tabla 2. Valores de la afinidad de unión entre los derivados de la nicotina y el nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en kcal/mol analizado en PyRx.	39
Tabla 3. Valores de la afinidad de unión entre los metabolitos presentes en la base de datos PeruNPDB y el nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en kcal/mol analizado en PyRx.	43
Tabla 4. Valores del RMSD de los derivados de la nicotina y metabolitos de la base datos PeruNPDB unidos a la Cadena A del nAChR.....	54
Tabla 5. Valores del RMSD de los derivados de la nicotina y metabolitos de la base datos PeruNPDB unidos a la cadena D del nAChR.....	56
Tabla 6. Valores promedio y de desviación estándar de los análisis de RMSD, RMSF, SASA y RG de toda la trayectoria de simulación de dinámica molecular	60
Tabla 7. Aminoácidos implicados en los bolsillos P_1 y P_0 para cada compuesto.....	64
Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de los mejores compuestos unidos al receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$)	69
Tabla 9. Valores de lipofilidad e los mejores compuestos unidos al receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$)	70
Tabla 10. Solubilidad en Agua.....	72
Tabla 11. Valores de las propiedades farmacocinéticas.....	73
Tabla 12. Propiedades de similitud a otros fármacos.....	75
Tabla 13. Evaluación de alertas estructurales y propiedades relacionadas con la síntesis y la similitud a compuestos líderes para moléculas candidatas en el contexto del tratamiento del dolor	77

Tabla 14. Propiedades toxicológicas y características estructurales de compuestos
seleccionados mediante análisis de química medicinal para el tratamiento del
dolor..... 79



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen estructural de la nicotina	16
Figura 2. Imagen referencial de la activación del receptor nicotínico de acetilcolina	17
Figura 3. Imagen estructural del receptor nicotínico de acetilcolina y sus dominios	17
Figura 4. Plataforma ChEMBL	27
Figura 5. Plataforma PeruNPDB	27
Figura 6. Ventana principal del programa PyRx.....	29
Figura 7. Ventana principal de la plataforma de SwissADME	31
Figura 8. Ventana del programa Data Warrior que muestra las moléculas en su estructura 2D	31
Figura 9. Estructura del nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en 3D mostrando los cinco monómeros que forman parte del complejo, cada monómero está representado por diferentes colores. 34	
Figura 10. Plataforma del servidor Swiss-Model.....	34
Figura 11. Análisis de la calidad estructural del nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en ProSA-Web	36
Figura 12. Bolsillos de unión seleccionados mostrado en el Visualizador UCSF Chimera 37	
Figura 13. Receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en membrana sintética	51
Figura 14. Gráfica del RMSD de la Cadena A del nAChR unido a los derivados de la nicotina	52
Figura 15. Gráfica del RMSD de la Cadena A del nAChR unido a los metabolitos de la base datos PeruNPDB.	53
Figura 16. Gráfica del RMSD de la Cadena D del nAChR unido a los derivados de la nicotina.	55
Figura 17. Gráfica del RMSD de la Cadena D del nAChR unido a los metabolitos de la base de datos PeruNPDB.....	55

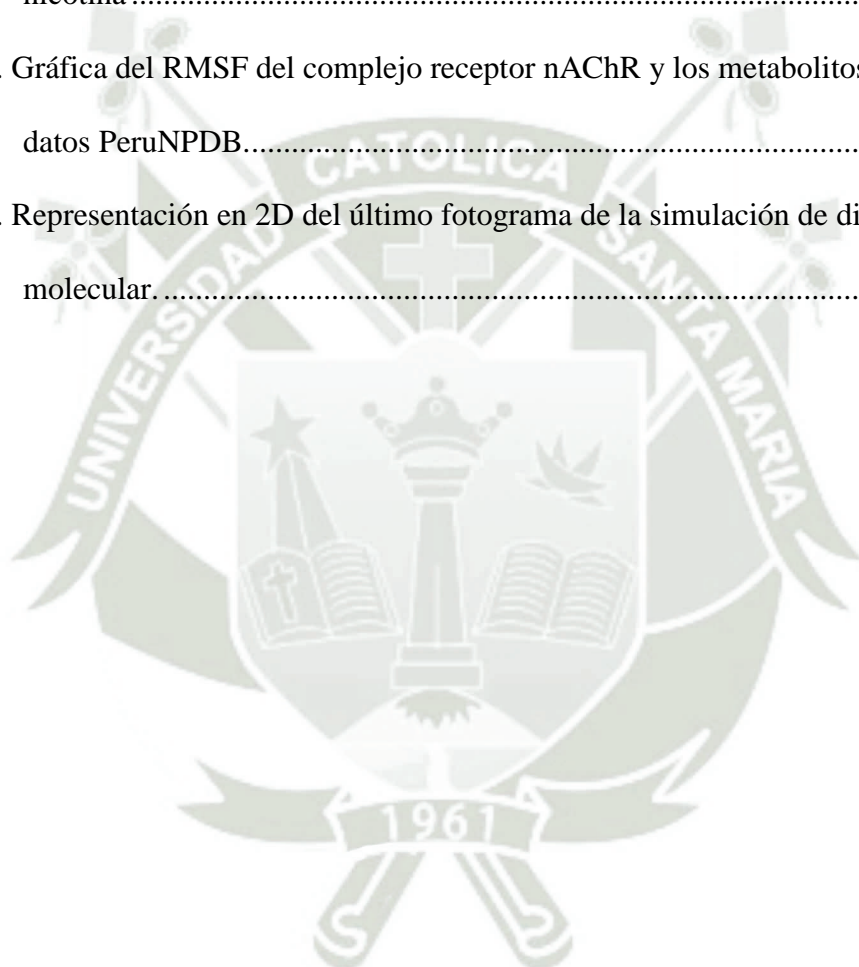
Figura 18. Gráfica del RMSD del complejo receptor nAChR y los derivados de la nicotina.
..... 57

Figura 19. Gráfica del RMSD del complejo receptor nAChR y los metabolitos de la base de
datos PeruNPDB..... 57

Figura 20. Gráfica del RMSF del complejo receptor nAChR y los derivados de la
nicotina 58

Figura 21. Gráfica del RMSF del complejo receptor nAChR y los metabolitos de la base de
datos PeruNPDB..... 59

Figura 22. Representación en 2D del último fotograma de la simulación de dinámica
molecular..... 64



INTRODUCCIÓN

Los trastornos mentales son alteraciones clínicamente significativas de la cognición, la desregulación de las emociones o el comportamiento de una persona, en el 2019 aproximadamente 970 millones de personas padecieron de algún trastorno mental. La mayoría de las personas que lo padecen no logran tener un acceso a una terapia eficaz, lo que dificulta su recuperación y reinserción en la sociedad (1,2). La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica que se caracteriza por la presencia de delirios y alucinaciones, afectando su percepción de la realidad en cuanto a sus pensamientos, sentimientos y comportamientos. Generalmente se presenta en la adolescencia o adultez teniendo una prevalencia de 4.0 por cada 1000 habitantes. Según la OMS es considerada una de las 10 enfermedades más incapacitantes a nivel mundial, además tiene una alta tasa de mortalidad debido a los múltiples síntomas presentes (1,2). Para la elección del tratamiento se debe considerar el estadio y tipo de esquizofrenia presente, así como una exploración neurológica completa. El tratamiento principalmente se basa en la terapia farmacológica, los medicamentos usados son del grupo de los antipsicóticos y ansiolíticos, dentro del grupo de los antipsicóticos se pueden usar los de primera generación como la clorpromazina o de segunda generación como la clozapina. Los antipsicóticos de segunda generación son mejor tolerados por el paciente, dentro de los ansiolíticos se usa la risperidona, estos medicamentos son usados según la etapa de enfermedad en que se encuentre el paciente, se encargan de reducir los síntomas positivos y negativos (3,4,5). La nicotina es un alcaloide natural que se encuentra presente en las hojas de tabaco, es usado como estimulante y ansiolítico. Como fármaco puede ayudar a dejar la adicción a fumar y sobrellevar los síntomas de la abstinencia, como tratamiento de la esquizofrenia induce múltiples efectos conductuales debido a que activa los receptores nicotínicos de la acetilcolina, también tiene efecto en la transmisión química y en los objetivos celulares posteriores en el sistema nervioso central, por ello puede ayudar a repeler los síntomas negativos y cognitivos

de esta enfermedad, sin embargo, tiene propiedades altamente adictivas, tóxicas y no se ha aprobado para su uso clínico (6,7). La bioinformática es una disciplina científica que se encarga de investigar, desarrollar y aplicar herramientas informáticas y computacionales para permitir y mejorar el manejo de datos biológicos, además tiene como objetivo organizar los datos para poder permitir que los investigadores puedan acceder a la información existente y posteriormente producirla (8). El diseño asistido de fármacos asistido por computadora (DIFAC) son herramientas sumamente utilizadas en los estudios preclínicos debido a su bajo costo y gran utilidad, los DIFAC utilizan técnicas computacionales, programas de software y bases de datos, para poder dar un resultado. Se plantea este estudio como una búsqueda de posibles derivados de la nicotina y metabolitos de plantas peruanas que tengan una alta afinidad al receptor nicotínico de acetilcolina, menos efectos tóxicos y mejores propiedades farmacocinéticas.

Objetivos

Objetivo general

Analizar por métodos bioinformáticos la acción de los derivados de la nicotina y metabolitos de plantas peruanas frente al receptor nicotínico de acetilcolina vinculada a la esquizofrenia.

Objetivos específicos

1. Determinar y preparar una lista de compuestos derivados de la nicotina con una similitud por subestructura \geq al 65% y una lista de compuestos pertenecientes a la base datos PeruNPDB.
2. Analizar y describir la estructura y función del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$.
3. Evaluar la mejor afinidad por cribado virtual de compuestos derivados de la Nicotina y metabolitos de plantas peruanas frente al receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$.
4. Evaluar el mejor acoplamiento ligando-receptor por métodos de simulación computacional, a través del análisis de estabilidad conformacional (RMSD, RMSF, SASA y Rg), el estudio detallado de las interacciones ligando-receptor y la predicción in silico de los parámetros farmacocinéticos (ADMET).

Hipótesis

“Dado que en la esquizofrenia existe una relación entre la alteración del receptor nicotínico de acetilcolina con la aparición de los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia. Por otro lado, diversos estudios demostraron que la nicotina logra reducir los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia, sin embargo, su alta toxicidad y poder adictivo, lo imposibilitan de ser usado clínicamente. Por lo tanto, es posible que derivados de la nicotina y metabolitos de plantas peruanas, puedan tener una actividad positiva frente al receptor nicotínico de acetilcolina y servir como posibles candidatos a fármacos para el tratamiento de la sintomatología presente en la esquizofrenia.”

CAPÍTULO I.

MARCO TEÓRICO

1.1 Esquizofrenia

1.1.1. Generalidades

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que, usualmente, se manifiesta en la adolescencia o al comienzo de la edad adulta. Fleck indicó que «La esquizofrenia se caracteriza por la desorganización parcial de las funciones de la personalidad, tendencia al abandono de los contactos interpersonales y el repliegue en un mundo interno subjetivo de ideas, frecuentemente caracterizadas por alucinaciones o delirios» (9). Todas estas características provocan que las personas que padecen este trastorno pierdan contacto con la sociedad y se vean imposibilitadas de realizar actividades cotidianas con normalidad. Aproximadamente 24 millones de personas lo padecen, de las cuales dos de cada tres no logran recibir una terapia adecuada. Debido a esto, la esquizofrenia presenta un alto índice de mortalidad (10,11).

La esquizofrenia afecta de distinta forma a cada individuo; sin embargo, usualmente se presentan síntomas negativos, positivos y cognitivos. Por esta razón, es fundamental controlar los síntomas para lograr una terapia efectiva.

Dentro de este trastorno, existen múltiples teorías sobre el origen de sus síntomas, las cuales apuntan a desregulaciones a nivel neurológico y a alteraciones en algunos neurotransmisores (12).

1.1.2. Antecedentes históricos

En 1899, Kraepelin denominó a la esquizofrenia como «demencia precoz» (13). Posteriormente, en 1911, Eugen Bleuler denominó «esquizofrenia propiamente dicha», debido a un rasgo característico: la disgregación de las funciones (14). En 1959, Kert Schneider, en su libro sobre la psicología clínica, reconoció el concepto dado por Bleuler

y consideró que era difícil poder establecer un diagnóstico según sus criterios (15,16). En la actualidad, la OMS la cataloga como un trastorno mental grave, altamente incapacitante y sin causa totalmente definida (2). Sin embargo, muchos estudios sugieren que los principales factores relacionados al desarrollo de esta patología involucran factores genéricos, complicaciones en el embarazo, abuso de drogas o acontecimientos altamente estresantes (17).

1.1.3. Síntomas de la esquizofrenia

Existen síntomas positivos, negativos y cognitivos debido a que la esquizofrenia afecta el sistema nervioso central, alterando distintos neurotransmisores y receptores. Los signos y síntomas dependen del tipo de esquizofrenia, pero, en general, se presentan los siguientes:

- **Síntomas positivos:** Son comportamientos anormales que distorsionan la percepción de la realidad, generando, usualmente, la presencia de delirios y alucinaciones en las personas que padecen este trastorno (18,19).
- **Síntomas negativos:** Se relacionan con la capacidad de expresar y experimentar emociones, manifestándose en afecto aplanado, alogia, apatía, aislamiento social y falta de energía (18,19).
- **Síntomas cognitivos:** Están relacionados con el procesamiento de la información y las habilidades mentales. Entre ellos, se encuentran el habla desorganizada, dificultades en las habilidades sociales, trastornos de atención y memoria, conducta desorganizada y falta de concentración (18,19).

1.1.4. Factores etiológicos

La etiología en este trastorno es multifactorial y aun no tiene una causa específica.

Sin embargo, algunos estudios afirman que aproximadamente el 80 % de los casos

se deben a la carga genética. Además, problemas en el embarazo, el abuso de drogas, factores ambientales y el estrés pueden desencadenar su desarrollo. Según Khavari et al., se postula que los factores epigenéticos, como los ARN reguladores no codificantes, median los efectos de estos factores estresantes ambientales (17).

1.1.5. Blancos terapéuticos vinculados a la esquizofrenia

1.1.5.1. Receptor de Dopamina

La hipótesis dopaminérgica señala que, en la psicosis, existe una alteración de la actividad de la sinapsis dopaminérgica en el cerebro (20), lo que genera un exceso de producción de dopamina. Por ello, la inhibición de los receptores de dopamina y su posterior regulación de los niveles dopaminérgicos ayudan a aliviar los síntomas presentes en la psicosis.

Se comprobó la relevancia de la regulación del receptor dopaminérgico en la respuesta antipsicótica y la aparición de efectos adversos (21). Este neurotransmisor es el blanco terapéutico usado por los antipsicóticos típicos o atípicos. Los antipsicóticos típicos funcionan principalmente como antagonistas del receptor de dopamina D2, generando una inhibición fuerte de este y regulando los síntomas positivos.

Igualmente, los antipsicóticos atípicos ejercen una acción a nivel de este receptor, sin embargo, es menor, debido a que su mecanismo de acción se centra en la inhibición de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} (5).

1.1.5.2. Receptor de serotonina

La acción en el receptor de serotonina se basa en la hipótesis serotoninérgica, la cual explica que, en la esquizofrenia, existe una alteración que genera una hiperactividad de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, provocando una disminución en la función dopaminérgica en la corteza prefrontal, debido a que la serotonina actúa

como inhibidor de la dopamina. Además, esta hiperactividad de los receptores estimularía la aparición de los síntomas positivos en este trastorno. También existe una inhibición de la actividad en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (22), la cual se relaciona más con la aparición de los síntomas negativos. Este receptor es usado como diana farmacológica por los antipsicóticos atípicos, los cuales ejercen su acción en el receptor de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A}, además de también bloquear los receptores de dopamina (23). Fármacos como la olanzapina y quetiapina son aprobados para su uso clínico.

1.1.5.3. Glutamato-Receptor N metil-D-Aspartato (NMDA)

Se fundamenta en que, en pacientes con esquizofrenia, el neurotransmisor glutamato se encuentra disminuido, debido a que los receptores NMDA se encuentran hipoactivos en las proyecciones cortico-encefálicas (12). Esto generaría una hiperactividad de la dopamina, lo que ocasionaría los síntomas positivos en este trastorno. Además, estudios aluden que el abuso de ketamina genera síntomas psicóticos, debido a que es un antagonista de los receptores N metil-D-Aspartato (NMDA) (24).

Este receptor está constituido por dos subunidades NR1, las cuales tienen la capacidad de asociarse con diferentes vías de señalización intracelular y dos subunidades NR2, que tienen múltiples propiedades farmacológicas. Coyle mencionó que «Las neuronas glutaminérgicas córtico-troncoencefálicas actúan como un acelerador de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales, a diferencia de las neuronas glutaminérgicas córtico-troncoencefálicas sobre las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas» (25).

1.1.5.4. Receptor ácido gamma aminobutírico (GABA)

Los receptores GABA están formados por proteínas transmembrana que constituyen un canal de cloruro heteropentamero, regulado por GABA. Schlumberger et al. informaron que «Los receptores GABA se compone de tres tipos de subunidades: dos α , dos β y una γ » (26).

En la esquizofrenia, la señalización del GABA es deficiente en regiones corticolímbicas, principalmente en la corteza prefrontal lateral dorsal (DLPFC) y el hipocampo (27). Debido a esta reducción de señalización del GABA, podría estar relacionado a la disminución de la memoria en la esquizofrenia.

Estudios post mortem presentaron que en la esquizofrenia el ARNm de GAD67 de las interneuronas PV+-GABAérgicas se encontraron disminuidos. Donde, las interneuronas PV controlan la velocidad de activación de las células piramidales sincronizando así la actividad oscilatoria de las neuronas piramidales corticales banda gamma (12). Whittington et al. describieron que «Las oscilaciones gamma regulan la memoria de trabajo y la transmisión de información entre regiones corticales» (28). Debido a esto, se propuso la hipótesis de que la actividad neuronal piramidal asincrónica resultante de la señalización aberrante de PV+ GABAérgica contribuye a la disfunción cognitiva observada en la esquizofrenia (29).

Por todo ello, los receptores GABA se consideran un objetivo farmacológico viable para el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos vinculados con la esquizofrenia (30).

1.1.5.5. Receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR)

El receptor de acetilcolina nicotínico es uno de los dos tipos de receptores colinérgicos, el otro tipo de receptor es el muscarínico que es un receptor acoplado a la proteína G. El nAChR pertenece a la familia de receptores ionotrópicos activados

por ligando que median la transmisión sináptica rápida alterando las corrientes de canales catiónicos (31). El receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) utiliza como ligando para su activación a la acetilcolina o nicotina, al activarse permite la entrada de los iones Na^+ y salida de iones K^+ , lo cual genera una despolarización de la membrana postsináptica, esto produce la liberación de múltiples neurotransmisores como la dopamina, estos receptores son estructuras pentaméricas que se forman a partir de cinco unidades que atraviesan la membrana y además constan de nueve isoformas de subunidades α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) y tres isoformas de subunidades β ($\beta 2$ - $\beta 4$), que se encuentran dispuestas como conjuntos heteroméricos (31). En la esquizofrenia dentro del receptor de acetilcolina nicotínico la unidad $\alpha 4\beta 2$ presenta una mayor afinidad hacia la nicotina desensibilizada, que posteriormente se logra regular ante la administración continua de nicotina. Este receptor se encuentra ampliamente distribuido en sitios presinápticos y postsinápticos. Los nAChR presinápticos modulan la liberación de múltiples neurotransmisores, como la dopamina y el glutamato debido a que funcionan como autorreceptores y heterorreceptores (32). La postulación del uso de este receptor como diana farmacológica para la esquizofrenia se basa en que dentro de las personas que sufren este trastorno existe una alta tasa del tabaquismo, lo cual podría deberse a un intento de aliviar los síntomas presentes. Alvin et al. plantearon que «Su administración produce efectos positivos en la activación sensorial, los movimientos oculares, mejoría de los síntomas negativos, algunas tareas cognitivas y los trastornos del movimiento» (33).

Sin embargo, su alto grado adictivo y su alta toxicidad induce la taquifilaxia la cual limita su uso clínico. Además, estudios presentaron que en la esquizofrenia existe una desregulación de los receptores nAChR, lo que da la aparición de los síntomas negativos y cognitivos, es por ello por lo que la regulación por la nicotina o agonistas

de lo subtipos de nAChR $\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$ ayudaría a mejorar la sintomatología presente. Olincy and Freedman indicaron que la desregulación de los subtipos de receptores nAChR $\alpha 7$ estarían relacionados a los síntomas negativos y cognitivos por lo cual pueden ser útiles como diana terapéutica (34). Así mismo, varios ligandos de nAChR $\alpha 7$ se encuentran bajo investigación clínica, otros subtipos de receptores como los nAChR $\alpha 4\beta 2$, también pueden ser utilizados como diana terapéutica, como, por ejemplo, la vareniclina un agonista de este subtipo del receptor, ha demostrado mejorar el rendimiento cognitivo en los fumadores con esquizofrenia, esto según la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin y en la prueba de sustitución de símbolos de dígitos (32).

Múltiples estudios genéticos y post mortem, han demostrado que en las personas que padecen esquizofrenia existe una desregulación de los receptores nAChR. Donde las personas que sufren de esta enfermedad tienen una mayor probabilidad de generar una dependencia a la nicotina, lo que es justificado por el alto índice de pacientes esquizofrénicos fumadores y la dependencia que se genera. Estudios clínicos que se realizaron en cerebros de fumadores esquizofrénicos y no esquizofrénicos, encontraron una disponibilidad reducida de la subunidad $\beta 2$ nAChR dentro de los pacientes esquizofrénicos fumadores, pero una mayor regulación de este receptor al compararlo con pacientes esquizofrénicos no fumadores (32). Así mismo, se informó sobre una posible interacción genética entre las subunidades nAChR $\alpha 1\beta 2$ y la esquizofrenia, que podría indicar una posible relación entre los nAChR $\alpha 4\beta 2$ en este trastorno mental (32).

1.1.5.6. La nicotina como tratamiento de la esquizofrenia

Diversas investigaciones afirman que el consumo leve y moderado de la nicotina reduce los síntomas positivos, como la psicosis, debido a que actúa como agonista

de los nAChR $\alpha 7$. Además, posee actividad sobre los nAChR $\alpha 4\beta 2$, pudiendo también mejorar los síntomas cognitivos de este trastorno (35). Sin embargo, otros estudios señalan que los síntomas pueden agravarse con el consumo excesivo del tabaco, exacerbando los síntomas positivos presentes en la esquizofrenia (31). La nicotina es un alcaloide natural que se encuentra presente en las hojas de tabaco, es utilizado como estimulante y ansiolítico. En cuanto a su uso farmacológico, puede utilizarse para ayudar a dejar la adicción a fumar y sobrellevar los síntomas de la abstinencia.

Estudios han demostrado que, como tratamiento de la esquizofrenia, la nicotina induce múltiples efectos conductuales, debido a que activa los receptores nicotínicos de la acetilcolina. También tiene efecto en la transmisión química y en los objetivos celulares posteriores en el sistema nervioso central, es por ello que podría ayudar a aliviar los síntomas negativos de esta enfermedad. No obstante, la nicotina contiene propiedades altamente adictivas y tóxicas (6,7).

1.1.5.7. Tratamiento de la esquizofrenia

Los medicamentos de primera línea para la esquizofrenia son los antipsicóticos. Estos medicamentos se utilizan para tratar los síntomas de la psicosis; sin embargo, no curan estos trastornos, sino que solo sirven como paliativos para mejorar la calidad de vida de las personas que los padecen. Este grupo farmacológico se divide en dos generaciones:

1.1.5.8. Antipsicóticos antiguos o típicos

Principalmente son antagonistas del receptor dopaminérgico tipo 2 (D2). Su potencia antipsicótica se basa en el bloqueo de este receptor, aunque también bloquean los receptores H1(sedativo), M1 y alfa 1. Controlan los síntomas positivos de la esquizofrenia, presentan mayores efectos extrapiramidales, como el parkinsonismo.

Algunos ejemplos de este subgrupo son: haloperidol, tioridazina, tiotixeno, flufenazina, trifluoperazina, clorpromazina y perfenazina (33,36).

1.1.5.9. Antipsicóticos nuevos o atípicos

Son antagonistas débiles del receptor D2, ya que se centran en los receptores de serotonina tipo 2A (5-HT_{2A}), también actúan en los receptores H₁, M y alfa 1. A diferencia de los antipsicóticos típicos, controlan tanto los síntomas positivos y negativos. Algunos ejemplos de este subgrupo incluyen: aripiprazol, clozapina, iloperidona, ziprasidona, paliperidona, lurasidona, risperidona, asenapina, quetiapina y olanzapina (33,36).

1.1.6. Efectos adversos del uso de los antipsicóticos

Las personas que consumen estos medicamentos pueden experimentar efectos adversos extrapiramidales, distonía, discinesia, síndrome neuroléptico, tranquilidad emocional, indiferencia afectiva, enlentecimiento psicomotriz, síntomas parkinsonianos y el aumento de la hormona prolactina (33,36).

1.1.7. Alternativas terapéuticas para la esquizofrenia

La terapia enfocada en análogos de los receptores de acetilcolina nicotínicos es muy prometedora, ya que permite la creación de fármacos con precisión para un subtipo de receptor específico.

Los agonistas nicotínicos pueden dividirse en tres grupos: nicotinoides, compuestos bicíclicos y análogos de imidacloprid (37).

Dentro de los compuestos nicotinoides tenemos al SIB-1508Y (altiniclina, (S)-L-5-etilnicotina), un compuesto con alta afinidad en los receptores $\alpha 4\beta 2$ (37). Otro compuesto es el SIB-1553, un compuesto relacionado con alquilarilpirrolidina, según Schneider et al. «es un potente liberador de acetilcolina del hipocampo y tiene un amplio perfil de actividad en modelos de disfunción de la atención y la memoria en roedores y primates». Por esta

razón, podría estar relacionado con el control de los síntomas cognitivos dentro de la psicosis (38,39).

La anabasina es un alcaloide químicamente similar a la nicotina, que se diferencia por la presencia de un doble enlace imina en el anillo de piperidina, que en la nicotina está saturado. Este compuesto presenta gran actividad como un agonista débil de los nAChR $\alpha 7$, por lo que se clasifica como un agonista nicotínico no selectivo.

A Partir de este alcaloide, se elaboró un derivado sintético llamado a 3-(2,4-dimetoxibencilideno)- anabasina (DMXBA), En modelos in vitro, este compuesto demostró gran facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica y buena eficacia como agonista parcial de los AChR $\alpha 7$, lo que podría atenuar los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia. Por ello, los agonistas nicotínicos pueden representar un importante tratamiento para la psicosis (40).

1.2. Importancia de metabolitos medicinales

Una importante alternativa terapéutica para el tratamiento de la esquizofrenia son las plantas medicinales, debido a que presentan buena antipsicótica y menores efectos adversos. Plantas medicinales como la Galphimia glauca, un arbusto nativo de México que contiene triterpenos llamados galfiminas, las cuales actúa selectivamente sobre las neuronas dopaminérgicas, antagonizando el efecto del glutamato sobre los receptores NMDA. Estas fueron evaluadas en un proceso in vitro, en el cual se comprobó que lograba disminuir los síntomas positivos, negativos y cognitivos en la esquizofrenia inducida en ratones. Por ello es de gran importancia considerarlo como una promesa terapéutica para el tratamiento de la psicosis (41).

Otra planta medicinal importante es la Rauwolfia tetraphylla L., originaria de China, cuyas hojas se proponen como un candidato para tratar la esquizofrenia. Esta planta ha demostrado una gran actividad en los receptores dopaminérgicos (DA-D2) y serotoninérgicos (5-HT2A) en

un modelo in vitro. Además, no demostró ocasionar síntomas extrapiramidales a diferencia del tratamiento convencional con antipsicóticos típicos o atípicos (42).

Los extractos etanólicos elaborados a partir de *Alstonia scholaris*, una planta medicinal autóctona de la India y del subcontinente asiático, han demostrado reducir la concentración de dopamina en la región de la corteza frontal del cerebro, por lo que poseen buenas propiedades para reducir los síntomas positivos en la esquizofrenia. Además, presenta menores signos de catalepsia en comparación con la anfetamina (43). Así mismo, la *Tinospora Cordifolia*, una planta medicinal autóctona de las regiones tropicales del subcontinente de India ha sido evaluada por su potencial unión al receptor de dopamina D2 y posible actividad antipsicótica (44).

Los metabolitos de plantas representan una fuente sumamente importante para el desarrollo de nuevos fármacos. En Perú, aproximadamente se utilizan 5000 plantas peruanas para 49 fines terapéuticos. Un claro ejemplo es el árbol de la quina, que fue utilizado para el tratamiento de la malaria. En Perú la utilización de metabolitos de plantas peruanas aún no es muy explotada. Sin embargo, en el Perú, la utilización de metabolitos de plantas medicinales aún no ha sido investigada en su totalidad. Debido a esto, el uso de bases de datos, como la Base de Datos Peruana de Productos Naturales (PeruNPDB), que contiene 281 metabolitos de origen natural, sería de gran utilidad para proponer nuevos candidatos a fármacos que podrán ser utilizados en múltiples enfermedades como la esquizofrenia (45,46).

1.3. Nicotina

La nicotina ((S)-3-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]pyridine) (ver Figura 1), es un alcaloide natural derivado del tabaco. Generalmente las hojas son utilizadas para su obtención. Su estructura química se basa en ser una amina terciaria compuesta por la unión de un anillo de piridina y otro de pirrolidina (47), lo que le confiere su carácter básico y lipofílico. Esta propiedad le permite a travesar fácilmente la barrera hematoencefálica (48). Es un agonista de

los receptores nicotínicos de acetilcolina, promoviendo el aumento de dopamina, acetilcolina, noradrenalina y serotonina (48). Además de estimular el sistema central, posee propiedades altamente adictivas y nocivas para la salud. El principal producto que se obtiene a partir del tabaco son los cigarrillos.

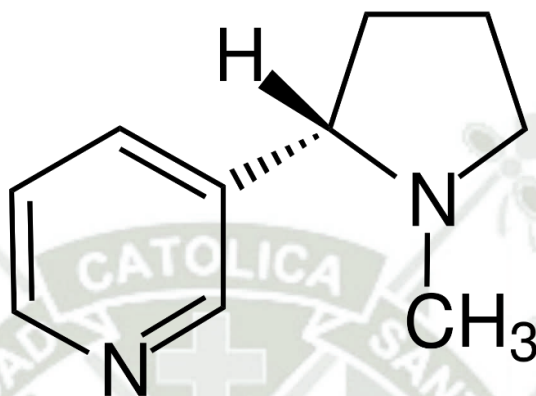


Figura 1. Imagen estructural de la nicotina

Fuente: Figura tomada de Wikipedia. [tps://es.wikipedia.org/wiki/Nicotina](https://es.wikipedia.org/wiki/Nicotina)

1.4. Receptor de acetilcolina

El receptor de acetilcolina es una proteína transmembrana que puede ser clasificada como del tipo nicotínico o muscarínico. El receptor de acetilcolina del tipo nicotínico (nAChR), es un canal ionotrópico activado por ligando, que biológicamente puede ser activado por la acetilcolina o la nicotina. Tras la unión de los ligandos, el nAChR permite el ingreso de iones Na⁺, Ca⁺ y la salida de iones K⁺, generando una despolarización de la célula (ver Figura 2) (31). Además, el nAChR actúa como modulador de múltiples neurotransmisores como la dopamina, serotonina y glutamato. Este receptor se encuentra distribuido en el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (32). El receptor nicotínico de acetilcolina está conformado por cinco subunidades, que pueden ser α , β , γ , δ o ϵ (ver Figura 3). Cada una de estas subunidades posee con cuatro hélices transmembrana (TM1, TM2, TM3 Y TM4), un dominio extracelular (con los terminales C y N) y un loop intracelular. Los dos subtipos más

relacionados a esquizofrenia son el subtipo de receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ (32).

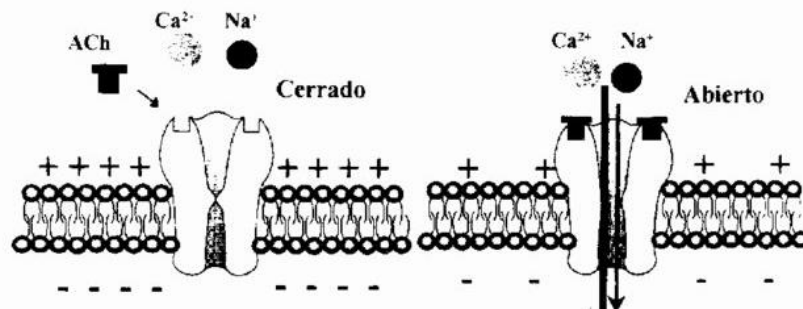


Figura 2. Imagen referencial de la activación del receptor nicotínico de acetilcolina

Fuente: Javier Gualix

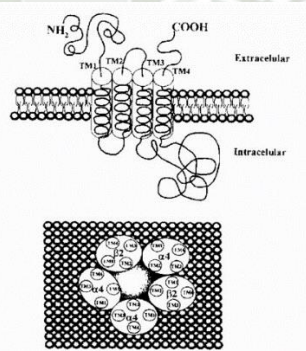


Figura 3. Imagen estructural del receptor nicotínico de acetilcolina y sus dominios

Fuente: Javier Gualix

1.5. Receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$

Es un subtipo del receptor de acetilcolina nicotínico, que está conformado por dos subunidades $\alpha 4$ y tres subunidades $\beta 2$, es el receptor nicotínico más distribuido a nivel del tálamo y está relacionado a los procesos de memoria y aprendizaje. Es utilizado como diana farmacológica para dejar de fumar y como posible tratamiento para controlar los síntomas cognitivos en la esquizofrenia (49).

1.6. Bioinformática

La bioinformática es una subdisciplina científica que relaciona la aplicación de las ciencias informáticas y la biológicas. Inicialmente fue utilizada para analizar y almacenar los datos generados del Proyecto Genoma Humano, pero posteriormente se ha aplicado en un gran campo multidisciplinario como la bioinformática médica, la biología molecular, el desarrollo de nuevos fármacos y biotecnología (50).

La bioinformática permite desarrollar metodologías y herramientas informáticas para poder manejar grandes cantidades de datos de naturaleza biológica. En el 2020, las herramientas bioinformáticas tuvieron una gran importancia para en la interpretación del mecanismo de infección del virus SARS-CoV-2, causante de la pandemia, así como también el desarrollo en tiempo récord de una vacuna (51).

En el ámbito de la investigación, la bioinformática permite emular el comportamiento de distintas moléculas químicas con receptores biológicos, utilizando como base principios físicos, químicos, biológicos y estadísticos. Su aplicación permite reducir costos, mejorar el manejo de datos y facilitar la producción gran producción de información científica. Los experimentos realizados con bioinformática se consideran como experimentos *insilicos*.

1.6.1. Bases de datos

Son repositorios virtuales de información almacenan datos obtenidos a partir de experimentos científicos. Desde el aspecto biológico, la primera base de datos creada fue la National center for Biotechnology Information (NCBI), creada a partir de la gran cantidad de datos encontrados por el proyecto genoma humano (52).

En la actualidad existe múltiples bases de datos, cada una especializada en un área de estudio:

- ChEMBL es una base de datos que recopila múltiples moléculas bioactivas con propiedades similares a los fármacos. Reúne datos químicos, de bioactividad y

genómicos para ayudar a traducir la información genómica en nuevos fármacos eficaces. Actualmente contiene más de 2.5 Millones de componentes.

- PeruNPDB es una base de datos libre peruana que recopila información de más de 281 metabolitos de origen peruano, de los cuales el 95 % es proveniente de plantas y el 5 % de animales (53).

1.6.2. Cribado virtual

Es un análisis que busca explorar y encontrar la mejor conformación existente entre un ligando y un sitio de acción farmacológico, mediante el cálculo de la afinidad de unión. El objetivo del Cribado virtual es encontrar la mínima energía de estabilidad. El tiempo del cálculo depende de los grados de libertad de una molécula. Existen múltiples softwares especializados para este proceso, tanto de uso libre o pagados. Para poder calcular el mínimo de energía de afinidad se utiliza algoritmos de búsqueda, los más usados son el sistemático y estocástico. Para la evaluación de la afinidad de unión se utilizan métodos como el empírico, *force field based* y *knowledge-based* (54).

1.6.3. Modelamiento molecular

Es una herramienta computacional que utiliza fundamentos químicos, físicos y matemáticos para poder representar y manipular una estructura química o biológica tridimensionalmente.

La dinámica molecular puede ser aplicada para predecir el comportamiento molecular de distintos compuestos químicos ante determinadas condiciones. Además, se emplea en el descubrimiento de nuevos fármacos, determinación del comportamiento de contaminantes emergentes, etc (55).

1.6.4. Diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC)

Es una herramienta esencial para el descubrimiento de nuevos fármacos. Los DIFAC utilizan técnicas computacionales, programas de software y bases de datos para poder obtener resultados (56).

El DIFAC se lleva a cabo mediante dos metodologías principales:

1. Estudios vía receptor
2. Estudios vía ligando.

Para la realización del DIFAC, el cribado virtual es un proceso fundamental. Este procedimiento permite identificar, diseñar o analizar el posible uso farmacológico de una sustancia a partir de los métodos computacionales.

Generalmente, consta de tres partes: Preparación de las estructuras, el filtrado y la realización de pruebas *insilico*.

1. Preparación de las estructuras: Consiste en caracterizar las estructuras químicas que se van a utilizar, considerando su carga, geometría y quiralidad. Esto permite formular una propuesta teórica de nuevas estructuras
2. Filtrado: Se seleccionan los mejores compuestos que cumplan con los criterios de investigación.
3. Pruebas *insilico*: Se realizan simulaciones computacionales para evaluar la similitud química, el acoplamiento y la dinámica molecular (57).

En las últimas décadas, estas tecnologías han permitido una mayor comprensión de la relación cuantitativa entre la estructura molecular y la actividad biológica. Actualmente, se dispone de múltiples software o herramientas de nueva generación que logran acortar el tiempo y reducir los costos del diseño y descubrimiento de nuevos fármacos (58). Además, existen más de 600 publicaciones sobre fármacos desarrollados y aprobados a partir del DIFAC (56).

En un inicio, estas herramientas formaban parte de la química computacional, debido a sus buenos resultados, fueron utilizadas en el descubrimiento de nuevos fármacos. En la actualidad, gracias al desarrollo tecnológico, es posible realizar simulaciones de procesos biológicos, cálculos de propiedades y comparaciones de estructuras químicas en menor tiempo y de manera sistemática. Por ello, el DIFAC tiene una gran utilidad en estudios preclínicos y representa una nueva herramienta en la ciencia

1.6.5. Propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET)

Las propiedades ADMET forman parte del proceso farmacocinético, que permite evaluar de manera predictiva parámetros sobre la posible eficacia y seguridad de un nuevo fármaco. Estas propiedades varían en función de la estructura química, peso molecular, grado de ionización, lipofilidad y solubilidad en agua.

Además, también es importante si el fármaco puede ser metabolizado en el hígado por el citocromo P450 o si su estructura interactúa con alguna otra macromolécula. Las propiedades ADMET tienen una gran importancia para el campo preclínico y el descubrimiento de nuevos fármacos. Cabe resaltar que la vía de administración más utilizada es la oral, razón por la cual muchos de los programas para la predicción ADMET toman esta vía como referencia para evaluar a un nuevo candidato a fármaco (59).

CAPÍTULO II.

MÉTODOS Y DETALLES COMPUTACIONALES

2.1. Lugar de ejecución

La tesis fue realizada en el Laboratorio del Grupo Computational Biology and Chemistry Research Group del Vicerrectorado de Investigación de la UCSM, Arequipa-Perú.

2.2. Detalles computacionales

2.2.1. Equipo computacional

Estación de trabajo de cómputo científico con procesador E7 de 3.0 GH, con 64 GB de memoria RAM, con tres discos duros de 8 TB, 02 tarjetas Aceleradoras de Video NVidia Geforce RTX 4090.

2.2.2. Programas computacionales

1. Avogadro v. 1.95:

Es un software que permite crear estructuras moleculares y poder editarlas de manera tridimensional. Además, es de libre acceso, con una alta calidad de renderizado flexible y una gran variedad de complementos (60).

2. PyRx:

PyRx(del inglés Python Prescription Virtual Screening Tool) es un software que permite proporcionar información sobre el comportamiento de múltiples compuestos en posibles objetivos farmacológicos. Es útil desde el proceso de preparación de los datos a estudiar hasta el envío de trabajos y el análisis de los resultados (61).

3. UCSF Chimera 1.1.2:

El programa está dedicado a la visualización interactiva y al análisis de moléculas. Permite realizar análisis estructurales de superficies hidrofóbicas, interacciones de enlaces de hidrógeno y superficies de potencial electrostático. Incluye mapas de

densidad, alineación de secuencias, resultados del cribado virtual, trayectorias y unidades conformacionales. También se pueden crear imágenes y animaciones de alta calidad (62).

4. GROMACS v. 2023:

El sitio GROMACS (GRoningen MACHine for Chemical Simulations), se trata de un paquete computacional para la simulación de la dinámica molecular mediante campos de fuerza. Utiliza un conjunto de campos de fuerza que proporcionan información sobre la energía molecular (tanto ligada como no ligada), información topológica como las posiciones de los átomos, mediciones de las distancias de los enlaces, mediciones de los ángulos y diedros, etc., y proporciona un rendimiento muy elevado en comparación con el resto de los programas informáticos (63,64).

5. Gnuplot v. 5:

Es un programa gráfico que utiliza comandos lineales para mostrar funciones matemáticas y datos en general. El software se utiliza ampliamente para analizar los datos obtenidos tras el análisis de dinámica molecular (65).

6. Ligplot:

Es un programa que permite visualizar las interacciones entre un ligando y proteína en 2D. Es sumamente útil al momento de analizar una dinámica molecular (66).

7. DataWarrior:

Es un software libre para el análisis y visualización de moléculas con potencial farmacológico utiliza algoritmos novedosos y tiene gran relevancia dentro de la investigación de nuevos fármacos, consta de múltiples herramientas que predicen las propiedades fisicoquímicas, cálculos bioinformáticos y quimio informáticos (67).

2.2.3. Servidores en línea

1. ChEMBL:

Es una base de datos libre de estructuras químicas bioactivas con potencial médico, que provienen de diversas fuentes como la detección de virus, patentes, medicamentos en el mercado, etc. Es sumamente útil en el descubrimiento de nuevos fármacos, debido a que permite realizar una búsqueda de estructuras por similitud y la capacidad de descargar las estructuras en formato SDF, TSV y CSV (68).

2. Proteins Plus:

Es un servidor en línea con un implica gama de herramientas enfocadas en las interacciones entre un ligando y una proteína. (69) La herramienta DoGSiteScorer permite la predicción de los posibles sitios activos de unión que puede usar un ligando, basándose en un enfoque de Diferencia de Gauss (DoG) que nace de un procesamiento de imágenes (70).

3. National Center of Biotechnology Information (NCBI):

Es un conjunto de base de datos con múltiples herramientas de información biológica y que a su vez brinda servicios para poder realizar el análisis de estos. Es de acceso libre, fue fundado en 1988 y es una de las más importantes fuentes de información biológica (71).

4. Peruvian Natural Product DataBase (PeruNPDB):

Es una Base de Datos de Productos Naturales Del Perú (PeruNPDB), en la cual se puede realizar la preparación de las estructuras y da el acceso de una colección de más de 281 compuestos de origen peruano en el cual el 95 % provienen de origen de plantas y el 5% a partir de animales (53).

5. SwissADME:

Es una herramienta gratuita que proporciona información sobre las propiedades farmacocinéticas, predecir parámetros ADME, compatibilidad química y propiedades fisicoquímicas de una o múltiples moléculas pequeñas candidatos a fármacos (72).

6. CHARMM-GUI:

Es un programa ampliamente utilizado para la mecánica y la dinámica macromolecular con herramientas versátiles de análisis y manipulación de coordenadas atómicas y trayectorias dinámicas. CHARMM-GUI, ha sido desarrollado para proporcionar una interfaz gráfica basada en la web para generar varios archivos de entrada y sistemas moleculares para facilitar y estandarizar el uso de técnicas de simulación comunes y avanzadas para muchos programas, incluyendo CHARMM, NAMD, GROMACS, AMBER, GENESIS, LAMMPS, Desmond, y OpenMM, CHARMM/OpenMM y muchos otros programas (73).

7. SWISS-MODEL:

Es una base de datos que contiene modelos en 3D de estructura de proteínas que se generan a partir del modelado por homología automatizado, contiene más de 3,4 millones de entradas para 2,7 millones de secuencias de proteínas. Es una base de datos sumamente interactiva que también permite evaluar la calidad de los modelos obtenidos, buscar plantillas y construirlos (74).

8. ProSA-web:

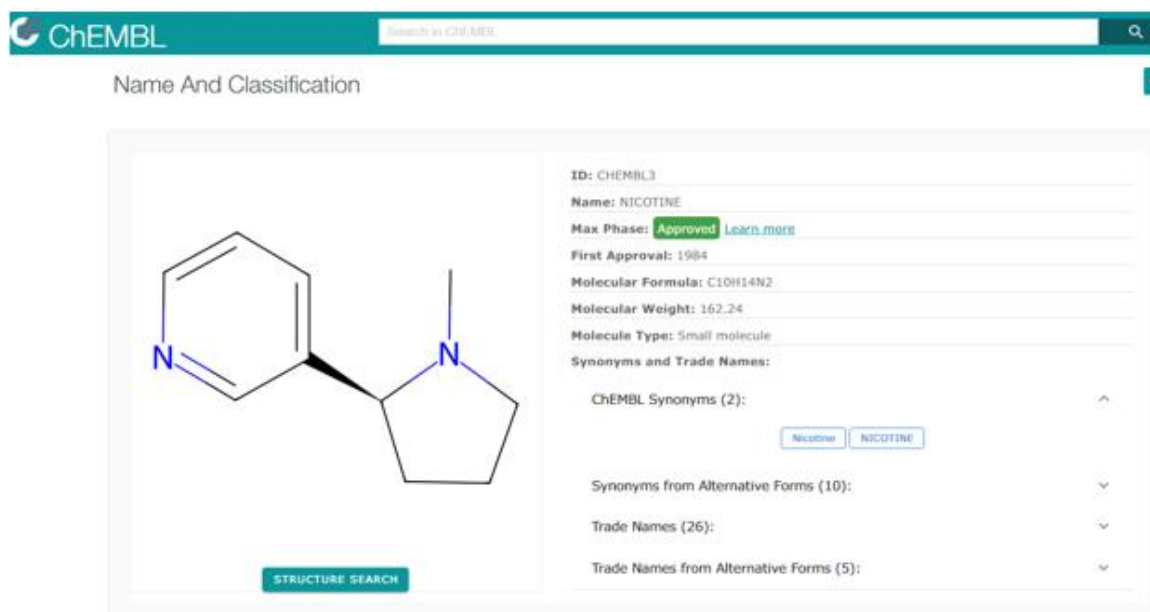
Es un programa que analiza la calidad de las estructuras proteicas. Además, valida su precisión y señala los posibles problemas estructurales.

Principalmente, determina si la calidad de la proteína experimental corresponde a una estructura obtenida mediante cristalografía de rayos X, espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o cálculos teóricos (75).

2.3. Metodología

2.3.1. Preparación de una lista de compuestos derivados de la nicotina y metabolitos de plantas peruanas

Se utilizó la base de datos ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) la cual se muestra en la Figura 4, donde se procedió a buscar compuestos con una similitud por subestructura mayor o igual al 65 % con respecto a la nicotina. Además, se consideró que los compuestos seleccionados no contuvieran contraiones, se tuvo en cuenta a la nicotina y la vareniclina. Adicionalmente, se usaron los 281 compuestos de la base de datos PeruNPDB (<https://perunpdb.com.pe/>) lo cual se muestra en la Figura 5. La base de datos PeruNPDB es la primera y única base de datos de metabolitos de origen peruano, creada por investigadores de la Universidad Católica de Santa María (UCSM), en esta se recopila información de 281 compuestos de origen peruano, proporcionando el acceso a estructuras como alcaloides, flavonoides, terpenos y otros metabolitos bioactivos, se utilizó esta base de datos debido a que se buscó analizar el comportamiento de los metabolitos provenientes de plantas peruanas frente al receptor nicotínico de acetilcolina ($\alpha 4\beta 2$). Además, esta base de datos contiene información sobre el SMILE, la cual facilita la descarga de las estructuras para su utilización en los análisis de cribado virtual y dinámica molecular. Posteriormente, los compuestos seleccionados fueron archivados bajo el formato *.sdf y luego se obtuvo la optimización geométrica de las estructuras de cada compuesto bajo el enfoque semi-empírico en el programa Avogadro.

**Figura 4. Plataforma ChEMBL**

PERUNPDB
Peruvian Natural Products Database

Search

Suggestions

Recent

PERUNPDB_001
Name: Nicotinic acid
SMILES: CC(=O)OCC1=NC=CC=C1

PERUNPDB_002
Name: Nicotinic acid
SMILES: CC(=O)OCC1=NC=CC=C1

PERUNPDB_003
Name: 8-(2,6-dimethylphenyl)nicotinic acid
SMILES: CC1=CC=C(C)C=C1C(=O)OCC2=NC=CC=C2

PERUNPDB_004
Name: 8-acetyl-13-D-ethyl-pyridopyridine
SMILES: CC(=O)C1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2N3CCCC3

PERUNPDB_005
Name: Nicotinic acid
SMILES: CC(=O)OCC1=NC=CC=C1

PERUNPDB_006
Name: Nicotinic acid
SMILES: CC(=O)OCC1=NC=CC=C1

Figura 5. Plataforma PeruNPDB

2.3.2. Preparación del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) $\alpha 4\beta 2$

Se hizo uso de las bases de datos del NCBI para la búsqueda del modelo estructural. Después se realizó el análisis estructural del complejo estructural transmembrana de la proteína nAChR $\alpha 4\beta 2$. Se tuvo en cuenta los diferentes dominios que este complejo estructural necesita para ser funcional. Además, para la elección del receptor, se tomó en

cuenta como criterios de elección, la resolución estructural y el método de obtención del receptor proteico.

2.3.3. Preparación de la membrana del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) $\alpha 4\beta 2$

Al ser un receptor transmembrana, se tuvo en cuenta la preparación del modelo proteico dentro de una membrana sintética, teniendo en cuenta las proporciones adecuadas de una membrana que se encuentra en el Sistema Nervioso Central (SNC), para así poder emular correctamente el comportamiento del receptor. Se realizó una búsqueda en las bases de datos ELSEVIER sobre la composición usualmente utilizada o recomendada. Se decidió tomar las proporciones de POPE(1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina), POPC(1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina), y Colesterol (2-2-1), esta proporción fue analizada por Rilei Yu et al. en el artículo «Molecular dynamics simulations of dihydro- β -erythroidine bound to the human $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor» (76).

2.3.4. Diseño de fármacos asistidos por computadora

El diseño de fármacos asistido por computadora busca diseñar, optimizar y seleccionar compuestos con actividad biológica en el desarrollo de fármacos. En ese sentido en este trabajo de investigación se usó el programa PyRx (ver Figura 6) en el cual se realizaron cuatro repeticiones de cálculos y se recolectaron los resultados de afinidad de unión entre el receptor y los compuestos. El cálculo se realizó tomando en cuenta las coordenadas espaciales del mejor bolsillo de unión a la acetilcolina. Posteriormente, se tomó los 5 mejores sistemas acoplados de derivados por subestructura de la nicotina y los 5 mejores sistemas acoplados de los metabolitos de plantas peruanas obtenidos de la base de datos PeruNPDB. Se utilizaron los cinco mejores resultados del cribado virtual, ya que no siempre el mejor resultado del cribado virtual logra mantenerse unido al sitio de unión farmacológico a lo largo de la simulación de dinámica molecular. Esto se debe a que, en

este análisis, se incluyen más factores en comparación con el cribado virtual, como son: temperatura corporal 309.65 K, 1 atm, solvente, iones (para neutralizar el sistema), pH 7. Además, se optó por tomar una muestra más representativa de ambos grupos estudiados, en lugar de basarse únicamente en el mejor resultado de cribado virtual. Estos nuevos complejos se usaron para los estudios de dinámica molecular.

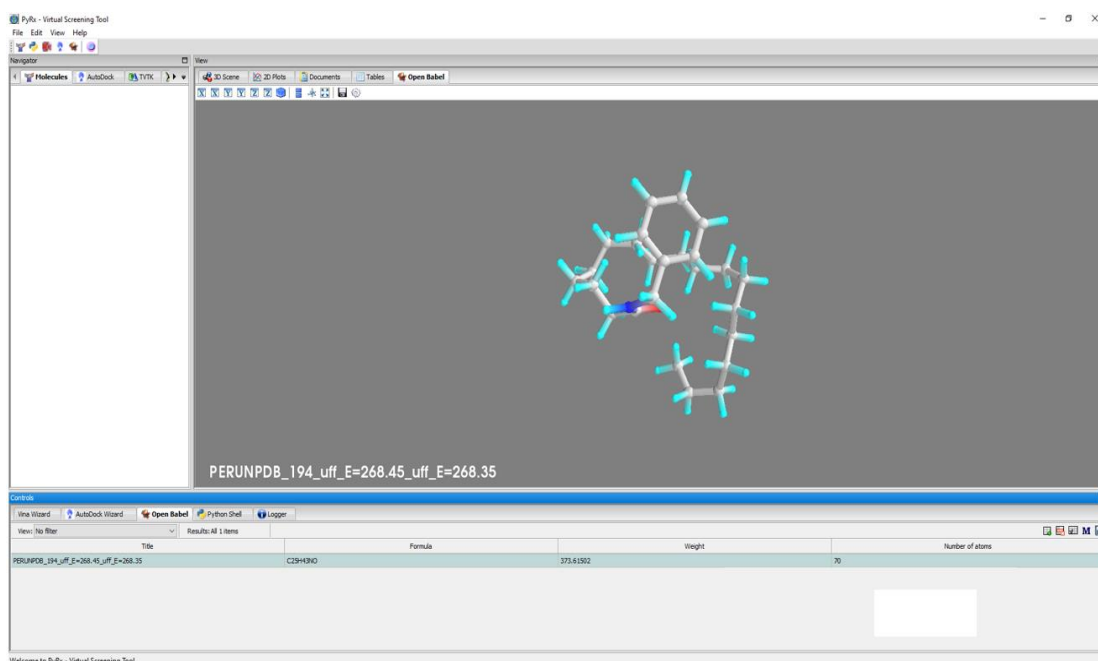


Figura 6. Ventana principal del programa PyRx

2.3.5. Simulación de dinámica molecular

Los 5 mejores resultados compuestos de los derivados de la nicotina y metabolitos de plantas peruanas obtenidos por el diseño de fármacos asistido por computadora y con mejor drugabilidad, fueron analizados por simulaciones de dinámica molecular en el programa Gromacs v 2023.

Los archivos de entradas fueron generados en el servidor CharmmGui, donde cada sistema proteína sola y los sistemas interactuantes fueron colocados en el centro de una caja cúbica con un tamaño de 10 nm³. Posteriormente, se incorporaron los sistemas en el centro de una membrana sintética y se solvató con el modelo de agua TIP3P. Así también, se

neutralizaron los sistemas como iones de Na^+ y Cl^- . El proceso de simulación de dinámica molecular consistió de tres pasos fundamentales, donde el primer paso fue la minimización de las energías a 5000 pasos. El segundo paso fue la simulación del equilibrio, donde se realizó simulaciones de dinámica molecular durante 10 ns en el conjunto canónico NVT (número de moléculas, volumen y temperatura constante) con restricción de posición y la temperatura se reguló con el termostato V-rescale a 309.65 K. La producción de la simulación de dinámica molecular se realizó en condiciones de presión semiisotrópica utilizando el baróstato C-rescale, configurado con una presión de referencia de 1 atm, y el termostato V-rescale para mantener la temperatura a 309.65 K durante 50 ns.

2.3.6. Evaluación de propiedades absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET)

La evaluación ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad) de los fármacos se puede realizar utilizando herramientas computacionales que combinan bases de datos, modelos predictivos y simulaciones, lo que ayuda a anticipar problemas en etapas tempranas y acelerar el desarrollo de medicamentos seguros y eficaces. Por lo tanto, este análisis nos permite predecir cómo un fármaco o posible candidato a fármaco se comportará en el organismo y su seguridad en el uso clínico. En este trabajo de investigación, las propiedades absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) fueron evaluadas en el servidor SWISSADME (Figura 7) y para evaluar la toxicidad de los compuestos utilizados en la simulación computacional se utilizó DATA WARIOR (Figura 8).



Home About FAQ Help Citing Contact Terms of Use

For information: We have changed the look and feel of our tool. However, we have **NOT** changed the underlying technologies and parameters. Consequently, this updated Web tool provides exactly the same results as the previous version.

Enter a list of SMILES here:

C10H14N2

Fill with an example
Clear
Run!

Show BOILED-Egg

Retrieve data: Powered by ChemAxon

Figura 7. Ventana principal de la plataforma de SwissADME

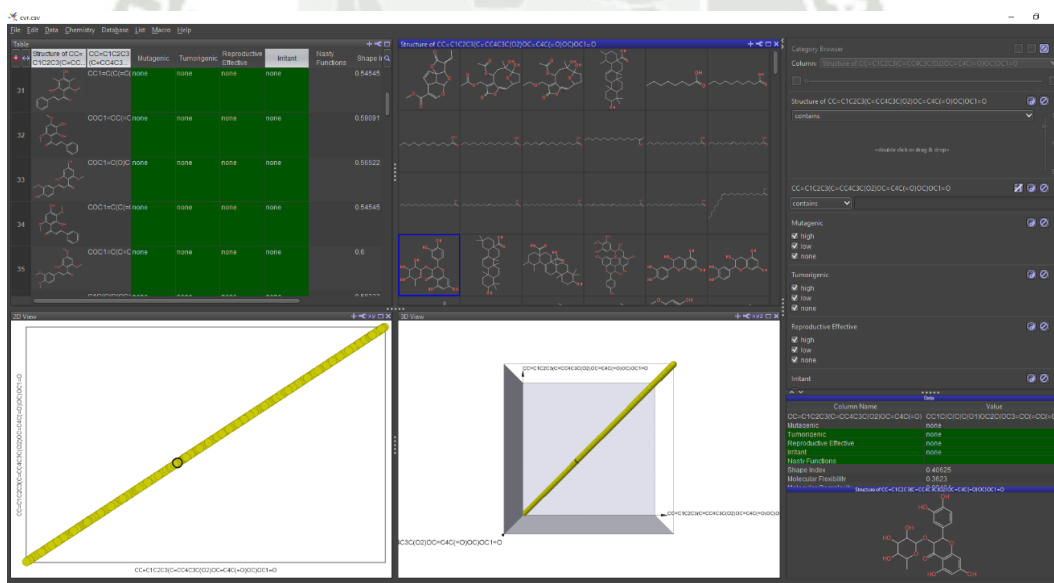


Figura 8. Ventana del programa Data Warrior que muestra las moléculas en su estructura 2D

CAPÍTULO III.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Lista de compuestos

En este trabajo de investigación se diseñó una lista de 461 compuestos entre compuestos derivados de la nicotina (160 compuestos) y compuestos presentes en la base de datos de la PeruNPDB (281 compuestos). Las Tablas con los compuestos utilizados se encuentran en los Anexos, donde se muestra el código de acceso y estructura en 2D de cada uno de ellos.

En cuanto a los derivados de la nicotina vemos que estos se caracterizan por conservar el anillo aromático piridina y un anillo saturado pirrolidina. Esta característica estructural podría brindar a la mayoría de los derivados seleccionados, buenas propiedades de absorción e interacción, debido a que poseen una parte hidrofóbica e hidrofílica en sus estructuras químicas. El desarrollo de análogos de la nicotina es una propuesta muy prometedora, Cosford y colaboradores en 1996, propusieron al SIB-1508Y (altiniclina, (S)-L-5-etilnicotina), destacado por su alta afinidad a los receptores ($\alpha 4\beta 2$) y generar una mejor respuesta en la liberación de dopamina que la nicotina (37). En cuanto a la toxicidad, el ABT-418, un agonista completo de los receptores ($\alpha 4\beta 2$), bioisómero de la nicotina que contiene un fragmento de isoxazol, es 20 veces menos tóxico que la nicotina (77,78).

Por otro lado, la base de datos de PeruNPDB muestra una variedad de compuestos orgánicos con un amplio potencial farmacológico, debido a la gran variabilidad en las estructuras químicas de cada metabolito.

Los productos naturales han demostrado una gran actividad antipsicótica, por ejemplo: los alcaloides como la gencianina, yohimbina y reserpina (79); fenoles como el morin, que mejora la cognición debido a que actúa como antagonista del GABA; (80) taninos como el ácido gálico, que ha demostrado una gran actividad contra la esquizofrenia (81), posiblemente debido a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios; saponinas como la poligalasaponina, que tiene un

posible efecto antipsicótico (82); y terpenos como el mirceno, beta-cariofileno y limoneno, con propiedades antidepresivas y antipsicóticas (79).

Por todo ello, la investigación de la actividad de nuevos análogos o metabolitos para los nAChR ($\alpha 4\beta 2$) es de suma relevancia para la búsqueda de una terapia más segura y prometedora en la esquizofrenia.

3.2. Análisis del receptor nicotínico de acetilcolina ($\alpha 4\beta 2$)

Se eligió el modelo estructural del nAChR ($\alpha 4\beta 2$) de código de acceso PDB ID: 6UR8, el cual se muestra en la Figura 9. Este modelo fue obtenido por el método de microscopía electrónica con una resolución de 3.71 Å (83). Con el visualizador Chimera UCSF se identificó las características estructurales del complejo proteico, donde se pudo apreciar que el modelo estructural mostraba zonas rotas del nAChR ($\alpha 4\beta 2$).

Por lo que se utilizó el modelado por homología para reparar las zonas perdidas, para ello se usó el servidor SWISS-MODEL (Figura 10), el cual nos permitió hacer el modelado por homología en base al cristal y su secuencia *.fasta logrando obtener una estructura reparada y completa del nAChR ($\alpha 4\beta 2$). El modelo estructural nos muestra la conformación de un complejo formado por cinco monómeros, donde la zona del centro activo se ubica en los monómeros α (Cadena A (color azul) y Cadena D (color amarillo)).

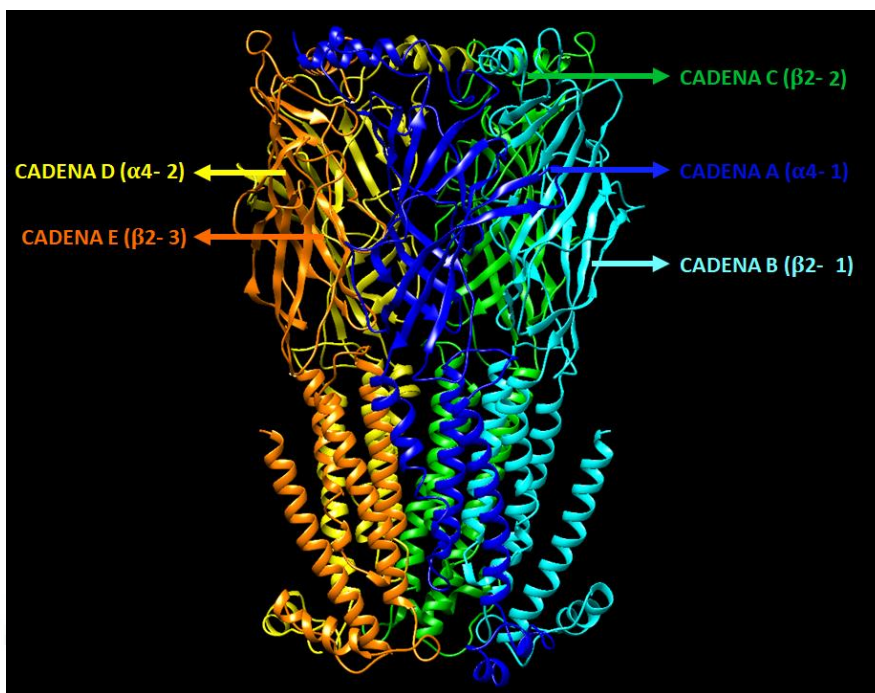


Figura 9. Estructura del nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en 3D mostrando los cinco monómeros que forman parte del complejo, cada monómero está representado por diferentes colores.

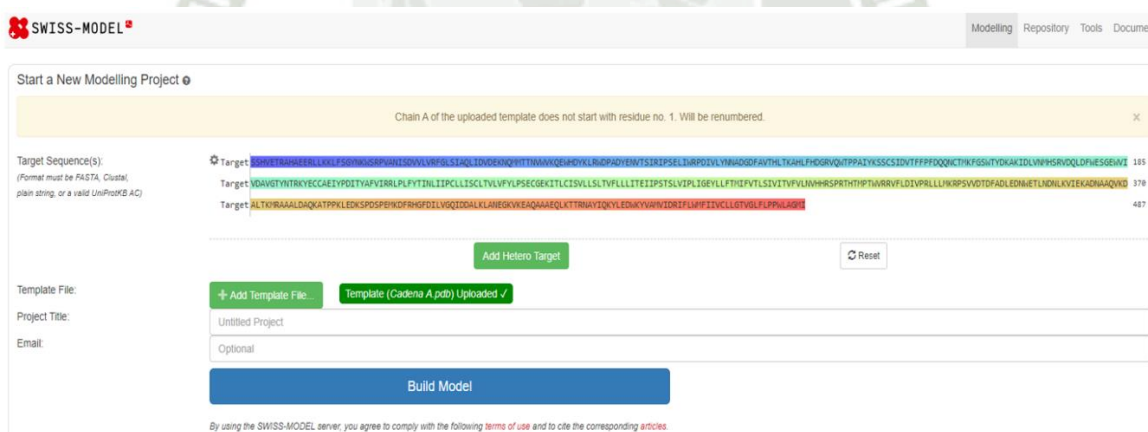


Figura 10. Plataforma del servidor Swiss-Model

Para la validación de la calidad del nAChR ($\alpha 4\beta 2$) reparado por el modelado por homología, se usó ProSA-Web, la cual permitió analizar la estructura proteica y verificar su calidad a través del Z-score y una gráfica de energías de los residuos (representadas por las líneas de color verde oscuro). En general, el Z-score indica si la calidad de la estructura reparada es comparable a estructuras obtenidas mediante cristalografía de rayos X o espectroscopia de RMN (75,84).

En este caso, tras el análisis de las cinco cadenas del nAChR ($\alpha 4\beta 2$) se obtuvieron los siguientes valores de Z-score:

- Cadena A: -3.15
- Cadena B: -4.54
- Cadena C: -4.54
- Cadena D: -3.22
- Cadena E: -4.51

La Figura 11 muestra los diagramas obtenidos en el ProSA-Web para cada monómero del complejo estructural, estos valores de Z-score indicaron que la calidad estructural de todas las cadenas es correspondiente a estructuras obtenidas por cristalografía de rayos X. Además, en cuanto al análisis de la gráfica de energías de los residuos (representadas por las líneas de color verde oscuro), la mayoría de los aminoácidos de las cinco cadenas evaluadas se ubicaron por debajo de "cero", lo que sugiere que la mayoría de los aminoácidos del nAChR ($\alpha 4\beta 2$) están en una conformación relajada. Estos resultados resaltan la calidad del receptor reparado, lo que lo hace adecuado para su uso en los siguientes análisis.

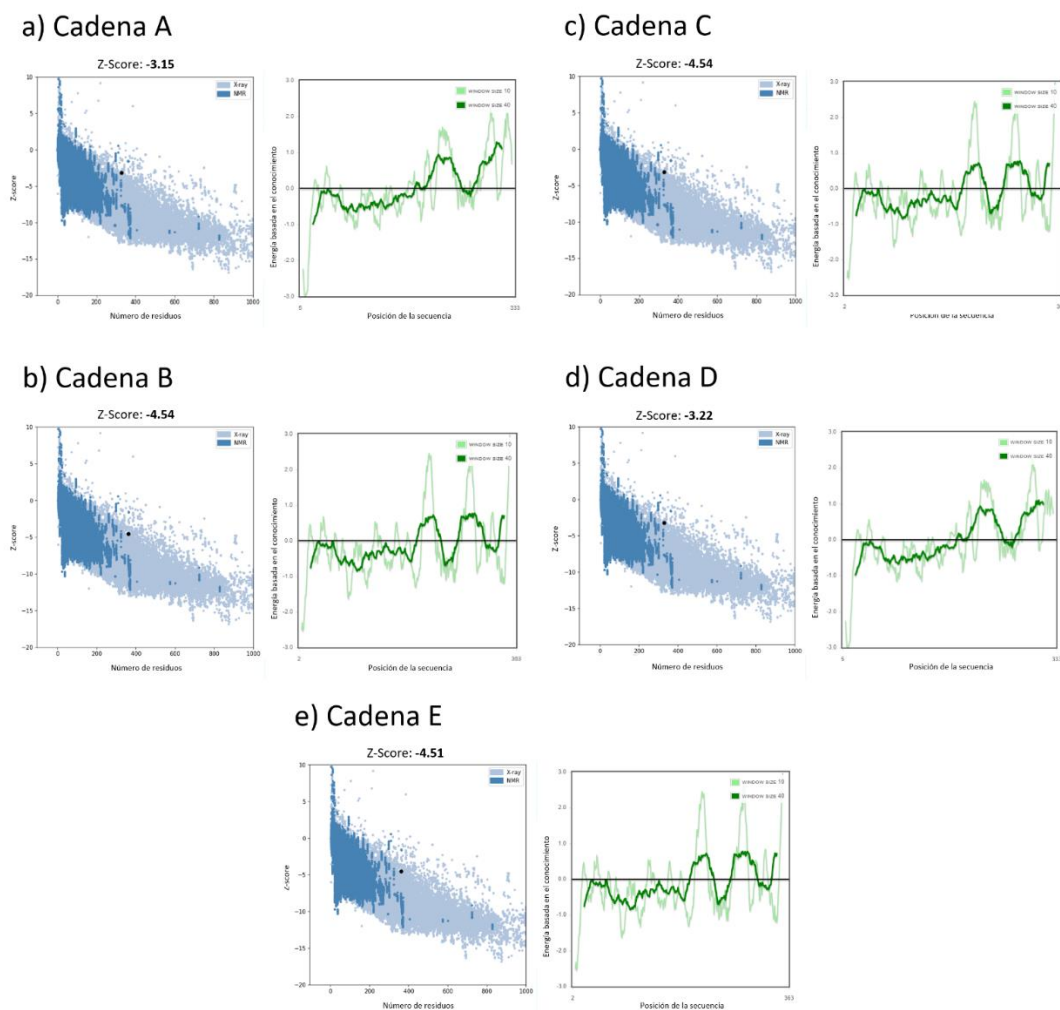


Figura 11. Análisis de la calidad estructural del nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en ProSA-Web

Por otro lado, se evaluaron los distintos bolsillos de unión de nAChR ($\alpha 4\beta 2$). Para ello se usó el servidor Proteins Plus y la herramienta DoGSiteScore, donde se evaluó la estructura en 3D del nAChR ($\alpha 4\beta 2$). Se analizaron los cinco monómeros que componen el complejo estructural nAChR ($\alpha 4\beta 2$), aquí se observan los dos bolsillos, uno de ellos es el "P_1" de color violeta y el otro es el "P_0" de color celeste (Ver Figura 12). La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos en los servidores, cada uno de los bolsillos presentaron buenas características de volumen (767.33 Å² y 718.67 Å²), superficie (945.11 Å² y 903.68 Å²), puntuación de drugabilidad (0.76 y 0.8), y puntuación general (0.5 y 0.44). Este análisis nos permitió conocer los lugares

de unión en las subunidades $\alpha 4$, que además según la literatura coinciden como sitio de unión biológico de la acetilcolina para la activación de este receptor. Finalmente se tomó en cuenta las coordenadas espaciales X, Y y Z de los bolsillos de unión para ser usados en el cribado virtual dirigido.

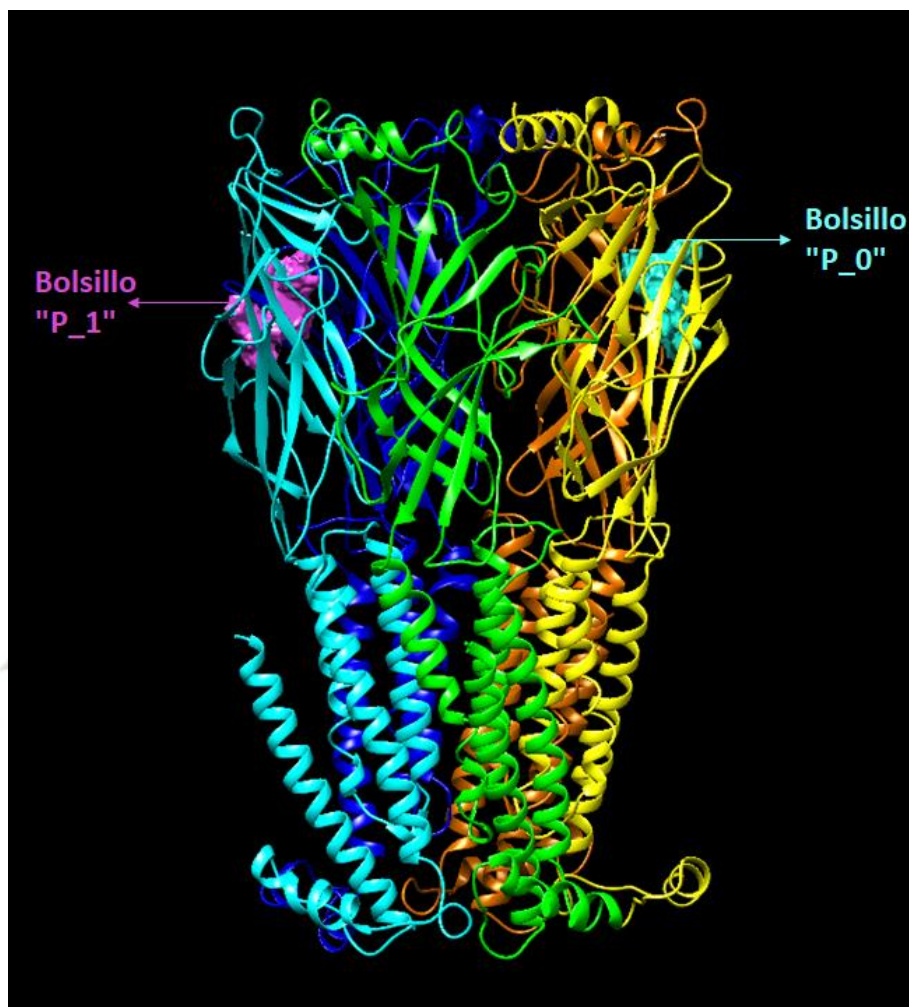


Figura 12. Bolsillos de unión seleccionados mostrado en el Visualizador UCSF Chimera

Tabla 1. Características de los bolsillos analizados en DoGSiteScore, teniendo en cuenta los 2 mejores bolsillos de unión del receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$)

Bolsillo	Volumen Å ²	Superficie Å ²	Puntuación de drugabilidad	Puntuación general	Composición de aminoácidos	de	Descriptor de grupos funcionales	de grupos
P_0	767.33	945.11	0.76	0.5	Relación de aminoácidos apolares	0.27	Donadores de enlaces de hidrógeno	23
					Relación de aminoácidos polares	0.43	Aceptores de enlaces de hidrógeno	53
					Relación positiva de aminoácidos	0.13	Metales	0
					Relación de aminoácidos negativa	0.17	Interacciones hidrofóbicas	33
P_1	718.67	903.68	0.8	0.44	Relación de aminoácidos apolares	0.31	Donadores de enlaces de hidrógeno	22
					Relación de aminoácidos polares	0.41	Aceptores de enlaces de hidrógeno	47
					Relación positiva de aminoácidos	0.10	Metales	0
					Relación de aminoácidos negativa	0.17	Interacciones hidrofóbicas	41
							Índice de hidrofobicidad	0.37

Fuente: Elaboración Propia

3.3. Análisis del diseño asistido por computadora

El cribado virtual dirigido en el programa PyRx permitió identificar el mejor acoplamiento entre los ligandos y el receptor utilizado, a partir de la afinidad de unión. Para el análisis se hicieron cuatro repeticiones en el programa PyRx, tanto para los derivados de la nicotina como la base de datos de PeruNPDB. La afinidad de unión indica la estabilidad y compatibilidad del ligando con el receptor y se utiliza como criterio de selección para identificar compuestos con potencial farmacológico (85).

Las Tablas 2 y 3 muestran los resultados de las cuatro repeticiones de la afinidad de unión y su promedio, obtenidos mediante el cribado virtual. En este análisis, se identificaron 53 compuestos derivados de la nicotina y 46 metabolitos de plantas peruanas con mayor afinidad que la nicotina (-6.60 Kcal/mol), la cual podría considerarse un estándar de referencia, ya que es el metabolito principal y de alta afinidad hacia el nAChR($\alpha 4\beta 2$) (86). En estas tablas se observan que los valores de afinidad de unión no presentan grandes variaciones entre ellas.

En ese sentido teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se decidió analizar por dinámica molecular los cinco mejores resultados del cribado virtual. Estos compuestos fueron en el caso de los derivados de la nicotina (CHEMBL4991715, CHEMBL4952336, CHEMBL4904813, CHEMBL4897703 y CHEMBL4759978) y de los metabolitos de plantas peruanas presentes en la base de datos PeruNPDB (PERUNPDB037, PERUNPDB078, PERUNPDB147, PERUNPDB194 y PERUNPDB149).

Tabla 2. Valores de la afinidad de unión entre los derivados de la nicotina y el nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en kcal/mol analizado en PyRx.

Derivados de la Nicotina	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
Nicotina	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60
Vareniclina	-9.10	-9.10	-9.10	-9.10	-9.10
CHEMBL4991715	-10.00	-10.00	-10.00	-10.00	-10.00
CHEMBL4952336	-8.80	-8.90	-8.80	-8.80	-8.83
CHEMBL4904813	-8.40	-8.70	-8.20	-8.50	-8.45
CHEMBL4897703	-8.30	-8.70	-8.20	-8.30	-8.38
CHEMBL4759978	-8.30	-8.30	-8.30	-8.30	-8.30
CHEMBL4950340	-8.10	-9.00	-8.00	-8.00	-8.28
CHEMBL4932191	-8.00	-9.20	-7.90	-7.90	-8.25
CHEMBL5012287	-7.90	-8.60	-7.90	-7.90	-8.08
CHEMBL4968870	-8.00	-7.80	-7.90	-8.00	-7.93
CHEMBL3614081	-8.10	-8.60	-7.20	-7.80	-7.93
CHEMBL5026310	-7.80	-8.20	-7.80	-7.80	-7.90
CHEMBL111659	-7.80	-7.80	-7.80	-7.80	-7.80
CHEMBL420694	-7.40	-8.60	-7.40	-7.40	-7.70
CHEMBL3614072	-7.90	-7.50	-7.40	-7.80	-7.65
CHEMBL4893185	-7.50	-7.50	-7.50	-7.60	-7.53
CHEMBL1197132	-7.50	-7.50	-7.50	-7.50	-7.50
CHEMBL1197228	-7.10	-8.50	-7.00	-7.00	-7.40
CHEMBL4993566	-6.10	-8.30	-7.60	-7.50	-7.38
CHEMBL1197030	-7.40	-7.10	-7.40	-7.40	-7.33
CHEMBL5002272	-7.00	-8.00	-7.00	-7.00	-7.25
CHEMBL1197169	-7.20	-7.20	-7.20	-7.20	-7.20
CHEMBL5025735	-7.20	-7.30	-7.20	-7.10	-7.20
CHEMBL1197029	-7.20	-7.10	-7.20	-7.20	-7.18

Derivados de la Nicotina	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
CHEMBL5001476	-7.10	-7.40	-7.00	-7.10	-7.15
CHEMBL1179917	-7.00	-7.60	-6.60	-7.30	-7.13
CHEMBL1196878	-7.10	-7.10	-7.10	-7.10	-7.10
CHEMBL1197164	-7.10	-7.10	-7.10	-7.10	-7.10
CHEMBL443018	-7.10	-7.10	-7.10	-7.10	-7.10
CHEMBL1197178	-7.00	-7.00	-7.10	-7.20	-7.08
CHEMBL1183372	-7.10	-7.00	-7.10	-7.10	-7.08
CHEMBL1189396	-7.10	-6.90	-7.10	-7.00	-7.03
CHEMBL1194306	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00
CHEMBL1197208	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00
CHEMBL3544793	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00
CHEMBL442410	-6.90	-7.10	-7.00	-7.00	-7.00
CHEMBL119186	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90
CHEMBL1197114	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90
CHEMBL2112676	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90
CHEMBL2165407	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90
CHEMBL4975435	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90	-6.90
CHEMBL1179038	-6.70	-7.30	-6.80	-6.70	-6.88
CHEMBL1179042	-6.80	-7.20	-6.70	-6.80	-6.88
CHEMBL3544791	-6.80	-6.90	-6.90	-6.90	-6.88
CHEMBL4981577	-6.10	-9.20	-6.10	-6.10	-6.88
CHEMBL1358826	-6.70	-7.00	-6.80	-6.90	-6.85
CHEMBL1197241	-6.40	-7.30	-6.80	-6.80	-6.83
CHEMBL1197124	-6.80	-6.80	-6.80	-6.80	-6.80
CHEMBL3640778	-6.80	-6.80	-6.80	-6.80	-6.80
CHEMBL4956020	-6.60	-7.20	-6.60	-6.60	-6.75
CHEMBL1196877	-6.60	-6.90	-6.70	-6.70	-6.73
CHEMBL3126025	-6.70	-6.70	-6.70	-6.70	-6.70
CHEMBL3614075	-6.50	-7.00	-6.50	-6.50	-6.63
CHEMBL116645	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60
CHEMBL3544718	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60
CHEMBL3614076	-5.80	-8.10	-6.70	-5.80	-6.60
CHEMBL334222	-6.60	-6.60	-6.60	-6.50	-6.58
CHEMBL343159	-6.30	-7.60	-6.30	-5.80	-6.50
CHEMBL116998	-6.50	-6.40	-6.50	-6.50	-6.48
CHEMBL3544720	-6.50	-6.40	-6.50	-6.50	-6.48
CHEMBL419230	-6.50	-6.40	-6.40	-6.50	-6.45
CHEMBL5026888	-6.20	-7.20	-6.20	-6.20	-6.45
CHEMBL119016	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40
CHEMBL119019	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40
CHEMBL3544621	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40
CHEMBL578211	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40

Derivados de la Nicotina	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
CHEMBL3126024	-6.40	-6.40	-6.30	-6.40	-6.38
CHEMBL5001101	-6.40	-6.30	-6.50	-6.30	-6.38
CHEMBL4903096	-6.60	-6.90	-6.60	-5.30	-6.35
CHEMBL4985165	-6.30	-6.40	-6.30	-6.30	-6.33
CHEMBL1179945	-6.50	-6.10	-6.50	-6.10	-6.30
CHEMBL119020	-6.30	-6.30	-6.30	-6.30	-6.30
CHEMBL4559268	-6.20	-6.30	-6.20	-6.20	-6.23
CHEMBL1190855	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20
CHEMBL119581	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20
CHEMBL3544599	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20
CHEMBL4573238	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20
CHEMBL434607	-6.20	-6.10	-6.20	-6.10	-6.15
CHEMBL4989841	-6.10	-6.20	-6.10	-6.10	-6.13
CHEMBL117339	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10
CHEMBL1614639	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10
CHEMBL325426	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10
CHEMBL4975153	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10
CHEMBL5023012	-6.00	-6.40	-6.00	-6.00	-6.10
CHEMBL5021401	-6.00	-6.30	-6.00	-6.00	-6.08
CHEMBL84210	-6.20	-5.70	-6.20	-6.20	-6.08
CHEMBL4582984	-6.00	-6.20	-6.00	-6.10	-6.08
CHEMBL4961937	-6.10	-6.00	-6.00	-6.10	-6.05
CHEMBL4922651	-6.40	-5.10	-6.30	-6.30	-6.03
CHEMBL118038	-5.90	-5.90	-5.90	-5.90	-5.90
CHEMBL281410	-5.90	-5.90	-5.90	-5.90	-5.90
CHEMBL334001	-5.90	-5.90	-5.90	-5.90	-5.90
CHEMBL2112670	-5.80	-5.90	-5.90	-5.80	-5.85
CHEMBL3544704	-5.80	-5.80	-5.90	-5.90	-5.85
CHEMBL81899v1	-5.90	-5.70	-5.90	-5.90	-5.85
CHEMBL115793	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80
CHEMBL116706	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80
CHEMBL3114543	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80
CHEMBL3559662	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80
CHEMBL3578316	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80
CHEMBL432837	-5.80	-5.70	-5.80	-5.80	-5.78
CHEMBL4576427	-6.00	-5.90	-6.00	-5.20	-5.78
CHEMBL119144	-5.70	-5.70	-5.70	-5.70	-5.70
CHEMBL1921842	-5.70	-6.10	-5.10	-5.90	-5.70
CHEMBL119574	-5.50	-6.30	-5.50	-5.40	-5.68
CHEMBL119227	-5.70	-5.70	-5.60	-5.60	-5.65
CHEMBL1193521	-5.60	-5.60	-5.60	-5.60	-5.60
CHEMBL4945040	-5.60	-5.80	-5.60	-5.40	-5.60

Derivados de la Nicotina	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
CHEMBL1179033	-5.50	-6.10	-5.00	-5.70	-5.58
CHEMBL1185930	-5.50	-5.70	-5.60	-5.50	-5.58
CHEMBL1179942	-5.10	-6.80	-5.30	-5.00	-5.55
CHEMBL1183837	-5.30	-6.80	-5.20	-4.80	-5.53
CHEMBL326597	-5.50	-5.60	-5.50	-5.50	-5.53
CHEMBL1179016	-5.50	-5.50	-5.50	-5.50	-5.50
CHEMBL118849	-5.50	-5.50	-5.50	-5.50	-5.50
CHEMBL4889941	-5.50	-7.00	-4.10	-5.40	-5.50
CHEMBL1185915	-4.40	-6.00	-5.50	-5.40	-5.33
CHEMBL1185506	-5.30	-5.30	-5.20	-5.20	-5.25
CHEMBL3614077	-4.50	-7.30	-4.30	-4.90	-5.25
CHEMBL4925671	-4.70	-6.80	-4.90	-4.60	-5.25
CHEMBL4924935	-4.80	-5.40	-4.80	-4.80	-4.95
CHEMBL3544598	-5.00	-4.90	-4.90	-4.90	-4.93
CHEMBL1179963	-3.70	-6.30	-4.30	-5.20	-4.88
CHEMBL4908605	-4.20	-5.70	-4.60	-4.50	-4.75
CHEMBL1183842	-4.60	-4.60	-4.40	-4.80	-4.60
CHEMBL1185546	-3.30	-6.30	-4.40	-3.90	-4.48
CHEMBL1194341	-5.40	-6.10	-2.50	-3.70	-4.43
CHEMBL1179025	-2.30	-6.10	-2.80	-3.00	-3.55
CHEMBL1182431	-3.50	-3.40	-2.70	-4.40	-3.50
CHEMBL4474516	-3.10	-3.10	-3.10	-3.10	-3.10
CHEMBL1182422	-2.30	-5.80	-2.30	-1.50	-2.98
CHEMBL4936753	-2.50	-3.70	-2.40	-2.50	-2.78
CHEMBL4953654	-2.40	-2.10	-2.30	-2.40	-2.30
CHEMBL4992073	-1.60	-3.80	-1.60	-1.60	-2.15
CHEMBL5021396	-1.20	-3.70	-1.20	-1.20	-1.83
CHEMBL4921415	-1.80	-1.80	-1.80	-1.80	-1.80
CHEMBL4941287	-0.20	-2.70	-1.20	-2.80	-1.73
CHEMBL3692144	-1.80	-1.50	-1.80	-1.80	-1.73
CHEMBL1185135	1.10	-7.70	-0.40	0.70	-1.58
CHEMBL4985597	-0.50	-2.30	-0.50	-0.60	-0.98
CHEMBL4926383	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
CHEMBL1182432	7.30	-7.30	-1.00	5.00	1.00
CHEMBL4984798	2.10	1.80	2.00	2.10	2.00
CHEMBL5027807	5.90	5.80	5.80	5.80	5.83
CHEMBL3674905	5.30	3.60	5.30	9.70	5.98
CHEMBL3679738	5.40	9.20	5.40	11.00	7.75
CHEMBL4761560	9.50	9.50	9.50	9.50	9.50
CHEMBL4100810	10.50	10.60	13.50	10.50	11.28
CHEMBL3990288	12.80	9.80	12.80	12.80	12.05
CHEMBL4742864	15.60	12.60	16.20	15.60	15.00

Derivados de la Nicotina	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
CHEMBL1182507	15.30	11.60	23.40	25.30	18.90
CHEMBL4779757	19.00	19.80	24.80	19.20	20.70
CHEMBL1185865	23.60	19.60	23.60	26.50	23.33
CHEMBL4865918	32.10	16.60	26.40	26.60	25.43
CHEMBL3657536	34.10	19.70	29.10	33.50	29.10
CHEMBL4761571	29.60	28.50	33.20	31.20	30.63
CHEMBL3657535	36.40	22.80	35.60	39.30	33.53
CHEMBL3657533	35.70	29.90	34.90	40.30	35.20
CHEMBL1186094	53.50	34.80	53.90	49.10	47.83
CHEMBL2368834	62.30	46.90	75.30	60.90	61.35

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 3. Valores de la afinidad de unión entre los metabolitos presentes en la base de datos PeruNPDB y el nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en kcal/mol analizado en PyRx.

Base de datos PeruNPDB	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
PERUNPDB078	-8.30	-8.20	-8.30	-8.30	-8.28
PERUNPDB037	-8.30	-7.80	-8.30	-8.30	-8.18
PERUNPDB147	-7.90	-8.00	-7.90	-7.90	-7.93
PERUNPDB194	-7.80	-8.10	-7.70	-7.70	-7.83
PERUNPDB149	-7.80	-7.70	-7.70	-7.70	-7.73
PERUNPDB208	-7.70	-7.80	-7.70	-7.70	-7.73
PERUNPDB188	-7.70	-7.70	-7.70	-7.70	-7.70
PERUNPDB196	-7.50	-8.30	-7.60	-7.40	-7.70
PERUNPDB195	-7.50	-8.30	-7.60	-7.40	-7.70
PERUNPDB193	-7.70	-7.70	-7.70	-7.60	-7.68
PERUNPDB076	-7.40	-7.70	-7.40	-7.30	-7.45
PERUNPDB269	-7.20	-7.80	-7.40	-7.20	-7.40
PERUNPDB187	-7.50	-6.70	-7.50	-7.60	-7.33
PERUNPDB040	-7.20	-7.60	-7.20	-7.20	-7.30
PERUNPDB041	-7.20	-7.60	-7.20	-7.20	-7.30
PERUNPDB039	-7.20	-7.60	-7.20	-7.20	-7.30
PERUNPDB176	-7.20	-7.20	-7.20	-7.20	-7.20
PERUNPDB077	-6.80	-7.90	-7.00	-6.90	-7.15
PERUNPDB255	-7.10	-7.40	-7.00	-7.10	-7.15

Base de datos PeruNPDB	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
PERUNPDB046	-6.50	-7.50	-7.30	-7.10	-7.10
PERUNPDB110	-7.10	-7.10	-7.10	-7.10	-7.10
PERUNPDB013	-7.00	-7.10	-7.00	-6.90	-7.00
PERUNPDB113	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00
PERUNPDB200	-6.90	-7.10	-7.00	-7.00	-7.00
PERUNPDB279	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00	-7.00
PERUNPDB010	-6.70	-7.00	-7.10	-7.10	-6.98
PERUNPDB075	-7.00	-7.40	-6.80	-6.70	-6.98
PERUNPDB201	-7.00	-7.10	-6.80	-6.70	-6.90
PERUNPDB017	-6.60	-7.20	-6.70	-7.00	-6.88
PERUNPDB074	-6.60	-7.40	-6.90	-6.60	-6.88
PERUNPDB018	-6.70	-7.40	-6.60	-6.50	-6.80
PERUNPDB198	-6.90	-7.00	-6.70	-6.60	-6.80
PERUNPDB197	-6.90	-7.00	-6.70	-6.60	-6.80
PERUNPDB015	-6.90	-7.20	-6.40	-6.70	-6.80
PERUNPDB254	-6.80	-6.80	-6.80	-6.80	-6.80
PERUNPDB158	-6.80	-6.70	-6.80	-6.80	-6.78
PERUNPDB199	-6.60	-6.80	-6.80	-6.80	-6.75
PERUNPDB012	-6.70	-7.00	-6.60	-6.60	-6.73
PERUNPDB094	-6.60	-7.20	-6.50	-6.60	-6.73
PERUNPDB202	-6.60	-7.20	-6.70	-6.40	-6.73
PERUNPDB266	-6.70	-6.70	-6.70	-6.70	-6.70
PERUNPDB272	-6.70	-6.70	-6.70	-6.70	-6.70
PERUNPDB008	-6.70	-6.60	-6.60	-6.80	-6.68
PERUNPDB009	-6.60	-6.70	-6.70	-6.70	-6.68
PERUNPDB203	-6.70	-6.60	-6.70	-6.70	-6.68
PERUNPDB256	-6.60	-6.70	-6.60	-6.60	-6.63
PERUNPDB011	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60
PERUNPDB044	-7.10	-7.40	-6.00	-5.90	-6.60
PERUNPDB043	-7.10	-7.40	-6.00	-5.90	-6.60
PERUNPDB186	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60	-6.60
PERUNPDB093	-6.70	-6.60	-6.40	-6.60	-6.58
PERUNPDB178	-6.60	-6.50	-6.60	-6.60	-6.58
PERUNPDB222	-6.40	-6.90	-6.50	-6.40	-6.55
PERUNPDB035	-6.20	-7.60	-6.20	-6.20	-6.55
PERUNPDB112	-6.60	-6.60	-6.50	-6.50	-6.55
PERUNPDB016	-6.30	-7.00	-6.30	-6.50	-6.53
PERUNPDB114	-6.50	-6.80	-6.30	-6.50	-6.53
PERUNPDB253	-6.50	-6.50	-6.50	-6.50	-6.50
PERUNPDB278	-6.50	-6.50	-6.50	-6.50	-6.50
PERUNPDB019	-6.40	-7.00	-6.10	-6.40	-6.48

Base de datos PeruNPDB	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
PERUNPDB014	-6.20	-6.90	-6.50	-6.20	-6.45
PERUNPDB184	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40	-6.40
PERUNPDB007	-6.40	-6.40	-6.30	-6.40	-6.38
PERUNPDB258	-6.40	-6.20	-6.40	-6.40	-6.35
PERUNPDB268	-6.20	-6.70	-6.20	-6.20	-6.33
PERUNPDB160	-6.20	-6.30	-6.20	-6.20	-6.23
PERUNPDB052	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20
PERUNPDB260	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20	-6.20
PERUNPDB159	-6.20	-6.20	-6.20	-6.10	-6.18
PERUNPDB033	-5.70	-7.60	-5.60	-5.70	-6.15
PERUNPDB223	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10
PERUNPDB261	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10	-6.10
PERUNPDB264	-6.00	-6.10	-6.00	-6.00	-6.03
PERUNPDB262	-6.00	-6.10	-6.00	-6.00	-6.03
PERUNPDB209	-6.00	-6.00	-6.00	-6.00	-6.00
PERUNPDB065	-6.00	-5.90	-6.00	-6.00	-5.98
PERUNPDB252	-6.00	-5.90	-6.00	-6.00	-5.98
PERUNPDB096	-5.70	-7.50	-5.40	-5.20	-5.95
PERUNPDB241	-5.50	-7.30	-5.50	-5.50	-5.95
PERUNPDB240	-5.50	-7.30	-5.50	-5.50	-5.95
PERUNPDB191	-5.60	-7.00	-5.50	-5.60	-5.93
PERUNPDB034	-5.50	-7.10	-5.50	-5.50	-5.90
PERUNPDB189	-5.60	-6.20	-5.90	-5.90	-5.90
PERUNPDB213	-5.90	-5.90	-5.90	-5.90	-5.90
PERUNPDB006	-5.80	-5.90	-5.90	-5.90	-5.88
PERUNPDB263	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80	-5.80
PERUNPDB031	-5.70	-5.80	-5.80	-5.70	-5.75
PERUNPDB280	-5.70	-5.90	-5.60	-5.60	-5.70
PERUNPDB079	-5.70	-5.70	-5.70	-5.70	-5.70
PERUNPDB025	-4.90	-7.70	-4.90	-4.90	-5.60
PERUNPDB024	-4.90	-7.70	-4.90	-4.90	-5.60
PERUNPDB144	-5.60	-5.60	-5.60	-5.60	-5.60
PERUNPDB095	-6.00	-6.30	-4.70	-5.10	-5.53
PERUNPDB002	-5.60	-5.10	-5.60	-5.60	-5.48
PERUNPDB001	-5.60	-5.10	-5.60	-5.60	-5.48
PERUNPDB036	-4.90	-6.90	-5.00	-5.10	-5.48
PERUNPDB168	-5.40	-5.40	-5.40	-5.40	-5.40
PERUNPDB214	-5.40	-5.40	-5.40	-5.40	-5.40
PERUNPDB212	-5.30	-5.10	-5.30	-5.30	-5.25
PERUNPDB211	-5.30	-5.10	-5.30	-5.30	-5.25
PERUNPDB220	-5.30	-5.10	-5.30	-5.30	-5.25

Base de datos PeruNPDB	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
PERUNPDB028	-4.60	-7.20	-4.30	-4.80	-5.23
PERUNPDB032	-5.30	-5.20	-5.20	-5.20	-5.23
PERUNPDB190	-5.20	-5.30	-5.20	-5.20	-5.23
PERUNPDB221	-5.20	-5.20	-5.20	-5.20	-5.20
PERUNPDB271	-5.20	-5.20	-5.20	-5.20	-5.20
PERUNPDB259	-5.40	-5.10	-5.10	-5.10	-5.18
PERUNPDB047	-5.00	-8.20	-3.70	-3.60	-5.13
PERUNPDB045	-5.00	-8.20	-3.70	-3.60	-5.13
PERUNPDB224	-4.30	-7.20	-4.30	-4.30	-5.03
PERUNPDB225	-4.30	-7.20	-4.30	-4.30	-5.03
PERUNPDB227	-4.30	-7.20	-4.30	-4.30	-5.03
PERUNPDB226	-4.30	-7.20	-4.30	-4.30	-5.03
PERUNPDB228	-4.70	-4.90	-5.20	-5.10	-4.98
PERUNPDB229	-4.70	-4.90	-5.20	-5.10	-4.98
PERUNPDB230	-4.70	-4.90	-5.20	-5.10	-4.98
PERUNPDB231	-4.70	-4.90	-5.20	-5.10	-4.98
PERUNPDB232	-4.70	-4.90	-5.20	-5.10	-4.98
PERUNPDB162	-4.70	-4.90	-5.20	-5.10	-4.98
PERUNPDB218	-4.70	-5.90	-4.90	-4.30	-4.95
PERUNPDB051	-4.90	-4.90	-4.90	-4.90	-4.90
PERUNPDB210	-4.90	-4.90	-4.90	-4.90	-4.90
PERUNPDB276	-4.90	-4.90	-4.80	-4.80	-4.85
PERUNPDB030	-5.20	-5.20	-3.70	-5.20	-4.83
PERUNPDB169	-4.80	-4.80	-4.70	-4.80	-4.78
PERUNPDB192	-4.70	-4.70	-4.70	-4.70	-4.70
PERUNPDB137	-4.20	-6.10	-4.20	-4.20	-4.68
PERUNPDB143	-4.70	-4.60	-3.70	-4.90	-4.48
PERUNPDB063	-4.40	-4.40	-4.40	-4.50	-4.43
PERUNPDB219	-4.30	-5.10	-4.60	-3.70	-4.43
PERUNPDB167	-4.40	-4.40	-4.40	-4.40	-4.40
PERUNPDB056	-4.40	-3.90	-4.50	-4.50	-4.33
PERUNPDB166	-4.20	-4.30	-4.20	-4.30	-4.25
PERUNPDB171	-4.30	-4.10	-4.30	-4.30	-4.25
PERUNPDB151	-3.90	-5.00	-3.90	-3.60	-4.10
PERUNPDB109	-4.10	-4.10	-4.10	-4.10	-4.10
PERUNPDB148	-4.10	-4.10	-4.10	-4.10	-4.10
PERUNPDB152	-3.70	-5.00	-3.70	-3.70	-4.03
PERUNPDB055	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00
PERUNPDB115	-3.40	-6.30	-3.40	-2.90	-4.00
PERUNPDB265	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00
PERUNPDB301	-3.60	-4.30	-4.20	-3.80	-3.98

Base de datos PeruNPDB	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
PERUNPDB277	-3.60	-4.30	-4.20	-3.80	-3.98
PERUNPDB274	-3.90	-3.90	-3.80	-3.80	-3.85
PERUNPDB070	-3.70	-3.90	-3.80	-3.80	-3.80
PERUNPDB257	-3.80	-3.80	-3.80	-3.80	-3.80
PERUNPDB270	-3.00	-6.30	-3.20	-2.50	-3.75
PERUNPDB048	-3.80	-4.70	-1.70	-4.70	-3.73
PERUNPDB050	-0.90	-6.20	-5.30	-2.30	-3.68
PERUNPDB275	-3.60	-3.60	-3.70	-3.70	-3.65
PERUNPDB071	-2.80	-3.80	-3.90	-4.00	-3.63
PERUNPDB140	-3.20	-5.20	-2.70	-3.10	-3.55
PERUNPDB027	-3.50	-3.50	-3.50	-3.50	-3.50
PERUNPDB029	-2.70	-5.90	-2.90	-2.30	-3.45
PERUNPDB141	-3.00	-4.80	-3.00	-3.00	-3.45
PERUNPDB098	-2.70	-5.10	-3.20	-2.70	-3.43
PERUNPDB139	-3.40	-3.60	-3.40	-3.30	-3.43
PERUNPDB170	-3.20	-3.20	-3.20	-3.30	-3.23
PERUNPDB243	-2.30	-3.50	-3.60	-3.50	-3.23
PERUNPDB242	-2.30	-3.50	-3.60	-3.50	-3.23
PERUNPDB138	-2.80	-4.30	-2.70	-2.70	-3.13
PERUNPDB216	-2.70	-4.00	-3.00	-2.70	-3.10
PERUNPDB072	-3.00	-3.00	-3.10	-3.00	-3.03
PERUNPDB175	-2.90	-2.80	-2.90	-2.90	-2.88
PERUNPDB246	-2.90	-2.80	-2.90	-2.90	-2.88
PERUNPDB244	-2.90	-2.80	-2.90	-2.90	-2.88
PERUNPDB245	-2.90	-2.80	-2.90	-2.90	-2.88
PERUNPDB059	-2.80	-2.80	-2.70	-2.80	-2.78
PERUNPDB247	-2.80	-2.70	-2.60	-2.70	-2.70
PERUNPDB248	-2.80	-2.70	-2.60	-2.70	-2.70
PERUNPDB057	-2.80	-2.70	-2.60	-2.70	-2.70
PERUNPDB142	-1.80	-4.70	-1.20	-2.80	-2.63
PERUNPDB161	-2.50	-2.50	-2.50	-2.50	-2.50
PERUNPDB145	-2.10	-3.10	-2.20	-2.20	-2.40
PERUNPDB069	-2.30	-2.20	-2.20	-2.20	-2.23
PERUNPDB105	-2.10	-2.20	-2.60	-2.00	-2.23
PERUNPDB026	-2.20	-2.20	-2.10	-2.20	-2.18
PERUNPDB058	-3.10	-3.60	1.20	-3.20	-2.18
PERUNPDB204	-0.90	-5.80	-1.20	-0.40	-2.08
PERUNPDB205	-0.90	-5.80	-1.20	-0.40	-2.08
PERUNPDB206	-0.90	-5.80	-1.20	-0.40	-2.08
PERUNPDB236	-1.40	-3.40	-1.40	-1.40	-1.90
PERUNPDB235	-1.40	-3.40	-1.40	-1.40	-1.90

Base de datos PeruNPDB	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
PERUNPDB146	-1.80	-1.80	-1.80	-1.80	-1.80
PERUNPDB172	-1.80	-1.80	-1.80	-1.80	-1.80
PERUNPDB099	-1.30	-2.80	-1.00	-1.20	-1.58
PERUNPDB104	-0.80	-4.00	-0.70	-0.70	-1.55
PERUNPDB054	-1.50	-1.60	-1.50	-1.50	-1.53
PERUNPDB131	-1.50	-1.50	-1.40	-1.40	-1.45
PERUNPDB111	-1.10	-1.10	-1.10	-1.00	-1.08
PERUNPDB049	-0.40	-4.50	1.60	-0.40	-0.93
PERUNPDB163	-0.90	-0.90	-1.00	-0.80	-0.90
PERUNPDB108	-0.80	-0.90	-0.80	-0.70	-0.80
PERUNPDB130	-1.00	-2.40	-1.00	2.00	-0.60
PERUNPDB174	-0.20	-1.50	-0.40	-0.30	-0.60
PERUNPDB100	-0.10	-3.00	0.60	0.50	-0.50
PERUNPDB251	1.40	-2.60	0.00	-0.70	-0.48
PERUNPDB250	1.40	-2.60	0.00	-0.70	-0.48
PERUNPDB003	-0.30	-0.80	-0.40	-0.30	-0.45
PERUNPDB020	-0.20	-0.20	-0.30	-0.20	-0.23
PERUNPDB238	-0.20	-0.30	-0.20	-0.20	-0.23
PERUNPDB239	-0.20	-0.30	-0.20	-0.20	-0.23
PERUNPDB237	-0.20	-0.30	-0.20	-0.20	-0.23
PERUNPDB164	0.10	-0.20	-0.60	0.20	-0.13
PERUNPDB101	-0.50	-0.30	0.10	0.30	-0.10
PERUNPDB004	0.30	-1.40	0.90	0.30	0.03
PERUNPDB185	2.10	0.80	-1.30	-1.30	0.08
PERUNPDB081	-1.20	-0.50	-1.90	4.20	0.15
PERUNPDB249	1.10	-2.30	1.20	2.40	0.60
PERUNPDB097	1.20	-1.00	1.20	1.20	0.65
PERUNPDB124	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70
PERUNPDB119	0.70	1.40	0.70	0.70	0.88
PERUNPDB053	0.50	-2.00	2.10	3.90	1.13
PERUNPDB118	1.20	1.20	1.10	1.20	1.18
PERUNPDB117	1.30	1.10	1.30	1.40	1.28
PERUNPDB120	1.70	0.40	1.70	1.80	1.40
PERUNPDB157	2.90	-0.80	0.10	3.70	1.48
PERUNPDB106	1.90	0.70	1.90	1.50	1.50
PERUNPDB217	3.20	-0.60	3.00	2.50	2.03
PERUNPDB150	3.30	-2.90	4.50	3.30	2.05
PERUNPDB234	2.00	2.10	2.10	2.10	2.08
PERUNPDB233	2.00	2.10	2.10	2.10	2.08
PERUNPDB073	2.20	2.10	2.00	2.00	2.08
PERUNPDB136	2.40	1.60	2.30	2.40	2.18

Base de datos PeruNPDB	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
PERUNPDB038	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
PERUNPDB116	2.20	2.00	3.60	1.80	2.40
PERUNPDB207	3.80	-1.30	3.80	3.80	2.53
PERUNPDB215	2.50	2.60	2.60	2.50	2.55
PERUNPDB107	2.70	2.60	2.80	2.70	2.70
PERUNPDB125	2.90	2.80	2.90	2.90	2.88
PERUNPDB132	3.00	2.70	3.00	2.90	2.90
PERUNPDB273	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90
PERUNPDB181	3.30	3.20	3.30	3.30	3.28
PERUNPDB102	5.50	-0.80	3.10	5.40	3.30
PERUNPDB122	4.40	4.40	4.40	4.30	4.38
PERUNPDB133	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
PERUNPDB173	6.60	0.90	7.40	5.60	5.13
PERUNPDB121	5.40	5.30	5.40	5.40	5.38
PERUNPDB179	6.20	3.80	6.30	6.30	5.65
PERUNPDB103	9.00	3.70	7.30	6.90	6.73
PERUNPDB135	7.50	5.60	7.50	7.50	7.03
PERUNPDB134	7.50	5.60	7.50	7.50	7.03
PERUNPDB061	8.60	5.00	9.70	6.50	7.45
PERUNPDB182	8.40	6.90	6.90	7.70	7.48
PERUNPDB123	8.10	7.60	8.10	8.10	7.98
PERUNPDB180	8.80	7.30	8.80	8.80	8.43
PERUNPDB165	10.50	2.60	10.50	10.50	8.53
PERUNPDB067	10.50	2.60	10.50	10.50	8.53
PERUNPDB068	10.50	2.60	10.50	10.50	8.53
PERUNPDB155	9.50	6.20	9.40	9.40	8.63
PERUNPDB154	9.50	6.20	9.40	9.40	8.63
PERUNPDB080	7.40	4.20	11.90	13.00	9.13
PERUNPDB064	9.90	6.10	10.60	10.10	9.18
PERUNPDB062	9.90	6.10	10.60	10.10	9.18
PERUNPDB005	11.60	5.00	11.60	11.60	9.95
PERUNPDB153	10.00	13.90	10.00	10.00	10.98
PERUNPDB023	11.60	11.80	11.60	11.50	11.63
PERUNPDB022	13.90	13.70	13.90	13.90	13.85
PERUNPDB128	17.00	6.20	16.50	17.20	14.23
PERUNPDB267	14.50	13.80	14.60	14.60	14.38
PERUNPDB042	15.90	15.90	15.90	15.90	15.90
PERUNPDB021	17.80	11.10	17.80	17.80	16.13
PERUNPDB082	28.90	5.20	14.60	20.10	17.20
PERUNPDB083	20.20	12.10	14.90	24.50	17.93
PERUNPDB127	20.30	12.10	20.40	20.40	18.30

Base de datos PeruNPDB	Repetición				Promedio de la afinidad de unión (kcal/mol)
	1	2	3	4	
PERUNPDB091	26.40	15.20	17.30	19.90	19.70
PERUNPDB177	19.00	17.40	24.30	19.20	19.98
PERUNPDB183	19.00	17.40	24.30	19.20	19.98
PERUNPDB060	19.00	17.40	24.30	19.20	19.98
PERUNPDB084	31.60	18.40	20.20	16.40	21.65
PERUNPDB085	27.10	14.40	20.40	31.50	23.35
PERUNPDB087	30.50	14.70	24.20	29.40	24.70
PERUNPDB129	26.90	21.90	27.00	26.90	25.68
PERUNPDB092	34.80	19.10	26.00	23.20	25.78
PERUNPDB066	26.50	16.10	26.70	34.70	26.00
PERUNPDB086	33.50	16.10	36.00	21.20	26.70
PERUNPDB156	33.00	22.80	29.20	32.10	29.28
PERUNPDB089	27.10	22.40	33.00	36.30	29.70
PERUNPDB088	27.10	22.40	33.00	36.30	29.70
PERUNPDB090	29.20	25.30	34.60	38.70	31.95
PERUNPDB126	68.70	61.40	69.00	68.70	66.95

Fuente: Elaboración Propia

3.4. Análisis de la simulación de dinámica molecular

La Figura 13 muestra al complejo estructural nAChR ($\alpha\beta\gamma\delta$) localizado en el centro de una membrana. Para el análisis de simulación de dinámica molecular se consideró a la proteína sin ligando, la proteína en complejo con la nicotina, vareniclina y con los cinco mejores compuestos de derivados de la nicotina y compuestos de la base de datos de PeruNPDB.

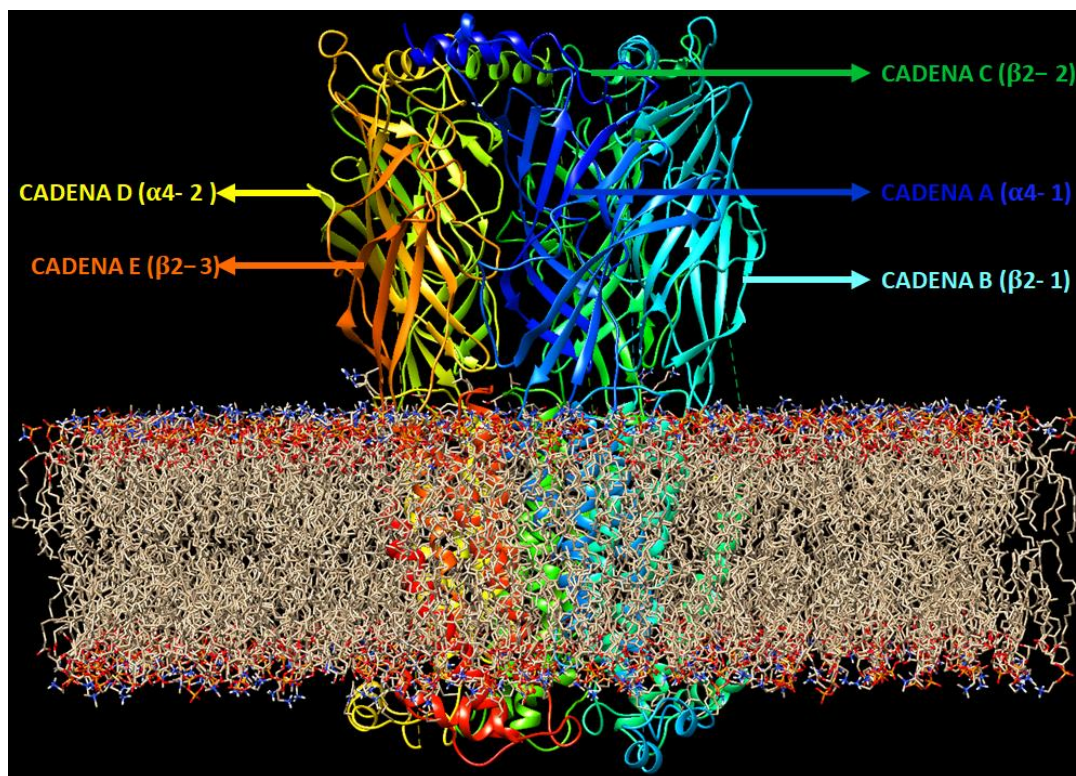


Figura 13. Receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$) en membrana sintética

La simulación de dinámica molecular nos permitió mejorar el acoplamiento rígido, donde se consideró el receptor y ligando flexible durante un periodo de 50 ns. Con las herramientas de Gromacs, se analizó la desviación cuadrática media (RMSD del inglés Root-mean square deviation), fluctuación cuadrática media (RMSF del inglés Root-mean square fluctuation), área superficial accesible al solvente (SASA del inglés Solvent Accesible Surface Area) y radio de giro (RG del inglés Radius of gyration). El RMSD indica la estabilidad del sistema durante el tiempo de la simulación de dinámica molecular, los valores más bajos de RMSD señalaron mayor estabilidad en nuestro trabajo de investigación. En este trabajo de investigación se analizó la unión del receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$) unido a los mejores compuestos en ambos monómeros α , las cuales fueron denominadas Cadena A y Cadena D.

La Figura 14 muestra la gráfica de RMSD de los derivados de la nicotina de la Cadena A del nAChR. Donde se observó que el nAChR(sin ligando) tiene un comportamiento inestable hasta los primeros 10 ns, para posteriormente estabilizarse y mantenerse de esta forma hasta el final

de la dinámica molecular de 50ns. También se observó que, los compuestos como la vareniclina, CHEMBL4991715 y el CHEMBL4759978, estabilizaron de mejor manera al nAChR, siendo este último el que brinda la mayor estabilidad. Por otro lado la NICOTINA, el compuesto CHEMBL4897703, CHEMBL4952336 y CHEMBL4904813, mostraron mayores cambios de unión a comparación del nAChR(sin ligando).

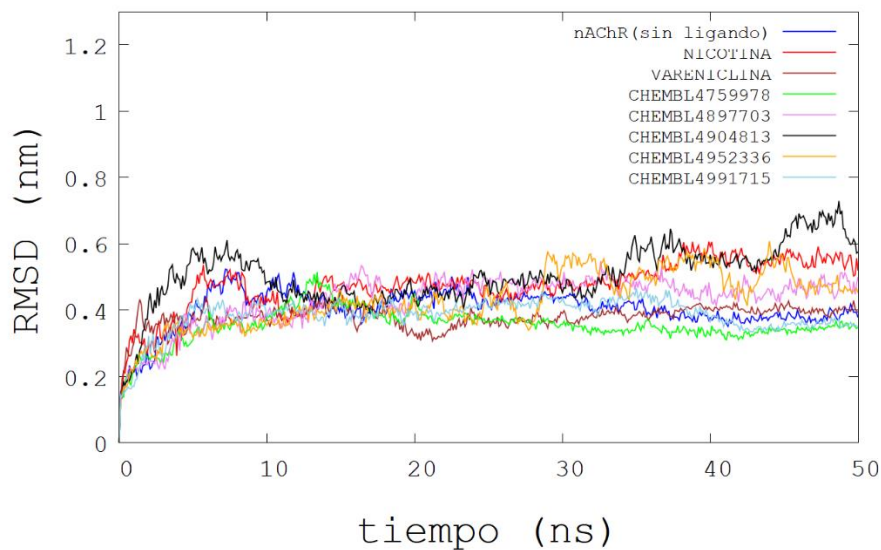


Figura 14. Gráfica del RMSD de la Cadena A del nAChR unido a los derivados de la nicotina

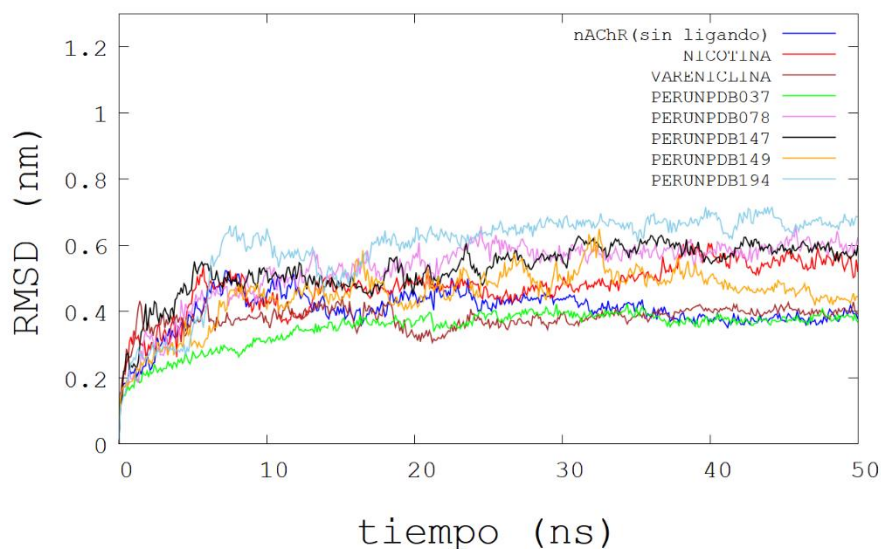


Figura 15. Gráfica del RMSD de la Cadena A del nAChR unido a los metabolitos de la base datos PeruNPDB.

Por el lado de los metabolitos de la base datos PeruNPDB, en la Figura 15. Se observó, que el compuesto PERUNPDB037 es el único de este grupo, que brinda mayor estabilidad a la cadena A del nAChR, incluso mejor que la vareniclina, el compuesto que presento mayores cambios de unión ligando receptor fue el PERUNPDB194, seguido del PERUNPDB078, PERUNPDB147 y PERUNPDB149 respectivamente. Los valores reportados en la Tabla 4 muestra el promedio y desviación estándar del RMSD, donde CHEMBL4759978, CHEMBL4991715, PERUNPDB037 y la vareniclina tienen un valor menor de RMSD con respecto a la proteína sin ligando.

Tabla 4. Valores del RMSD de los derivados de la nicotina y metabolitos de la base datos**PeruNPDB unidos a la Cadena A del nAChR.**

Complejo receptor-ligando	RMSD (nm)
nAChR ($\alpha 4\beta 2$)	0.4030 \pm 0.0605
Nicotina	0.4752 \pm 0.0765
Vareniclina	0.3796 \pm 0.0367
CHEMBL4759978	0.3541 \pm 0.0526
CHEMBL4897703	0.4315 \pm 0.0764
CHEMBL4904813	0.5037 \pm 0.0918
CHEMBL4952336	0.4300 \pm 0.0882
CHEMBL4991715	0.3840 \pm 0.0541
PERUNPDB037	0.3491 \pm 0.0582
PERUNPDB078	0.5285 \pm 0.0987
PERUNPDB147	0.5296 \pm 0.0810
PERUNPDB149	0.4516 \pm 0.0844
PERUNPDB194	0.5904 \pm 0.1275

Fuente: Elaboración Propia

La Figura 16 muestra el RMSD de la cadena D del nAChR unida a los derivados de la nicotina. En el cual, se observó que los compuestos derivados de la nicotina; CHEMBL4759978, CHEMBL4897703, CHEMBL4904813, CHEMBL4952336 y CHEMBL4991715 brindaron mayor estabilidad al receptor nAChR. Por el lado de los metabolitos de la base datos PeruNPDB mostrados en la Figura 17 Se observó, que el compuesto PERUNPDB037 es el único de este grupo, que brinda mejor estabilidad a la cadena D del nAChR, seguido del PERUNPDB147 y PERUNPDB194.

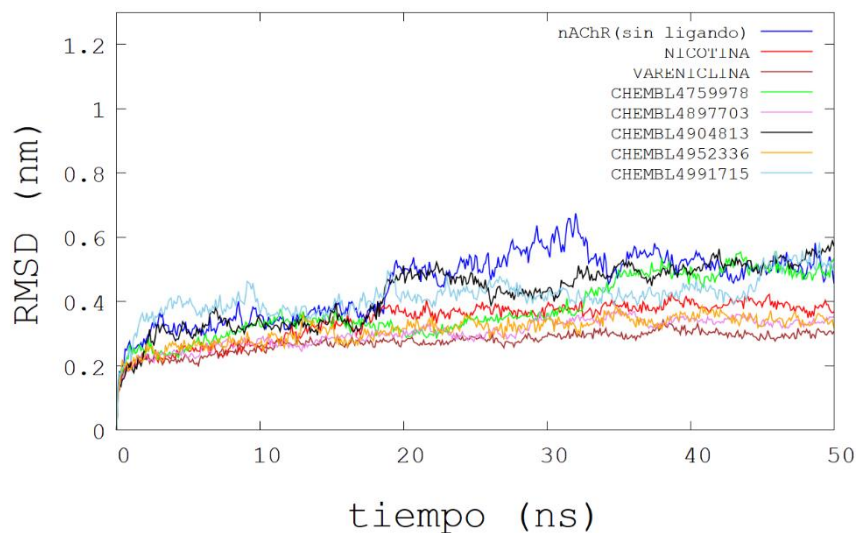


Figura 16. Gráfica del RMSD de la Cadena D del nAChR unido a los derivados de la nicotina.

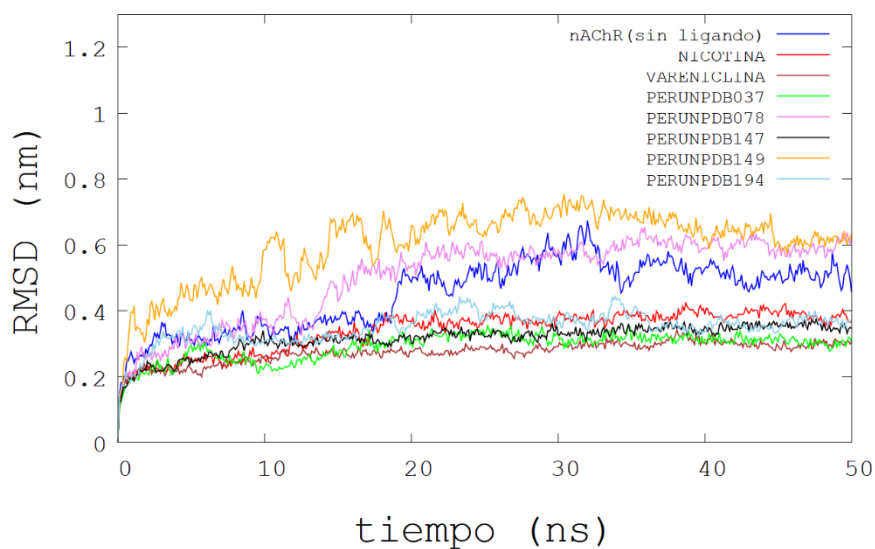


Figura 17. Gráfica del RMSD de la Cadena D del nAChR unido a los metabolitos de la base de datos PeruNPDB.

Tabla 5. Valores del RMSD de los derivados de la nicotina y metabolitos de la base datos**PeruNPDB unidos a la cadena D del nAChR.**

Complejo receptor-ligando	RMSD (nm)
nAChR ($\alpha 4\beta 2$)	0.4522 \pm 0.1030
Nicotina	0.3396 \pm 0.0630
Vareniclina	0.2749 \pm 0.0336
CHEMBL4759978	0.3753 \pm 0.0925
CHEMBL4897703	0.3020 \pm 0.0455
CHEMBL4904813	0.4214 \pm 0.0966
CHEMBL4952336	0.3117 \pm 0.0435
CHEMBL4991715	0.4148 \pm 0.0596
PERUNPDB037	0.2920 \pm 0.0427
PERUNPDB078	0.5022 \pm 0.1241
PERUNPDB147	0.3155 \pm 0.0444
PERUNPDB149	0.6013 \pm 0.1098
PERUNPDB194	0.3510 \pm 0.0479

Fuente: Elaboración Propia

Adicionalmente, se analizó el RMSD de todo el complejo estructural nAChR ($\alpha 4\beta 2$) sin ligando y con los mejores compuestos tanto de los derivados de la nicotina como de los metabolitos de la PeruNPDB. Esto con el fin de ver si es que los ligandos ocasionaban algún cambio conformacional al receptor. Los resultados presentes en la Figura 18 mostraron que los derivados de la nicotina estabilizan el complejo estructural, con valores de RMSD menores a 0.3597 nm (nAChR ($\alpha 4\beta 2$) sin ligando). La Figura 19 muestra un comportamiento diferente al de los derivados de la nicotina. En este caso, los metabolitos de la base de datos PeruNPDB ocasionan cambios conformacionales en el complejo nAChR ($\alpha 4\beta 2$).

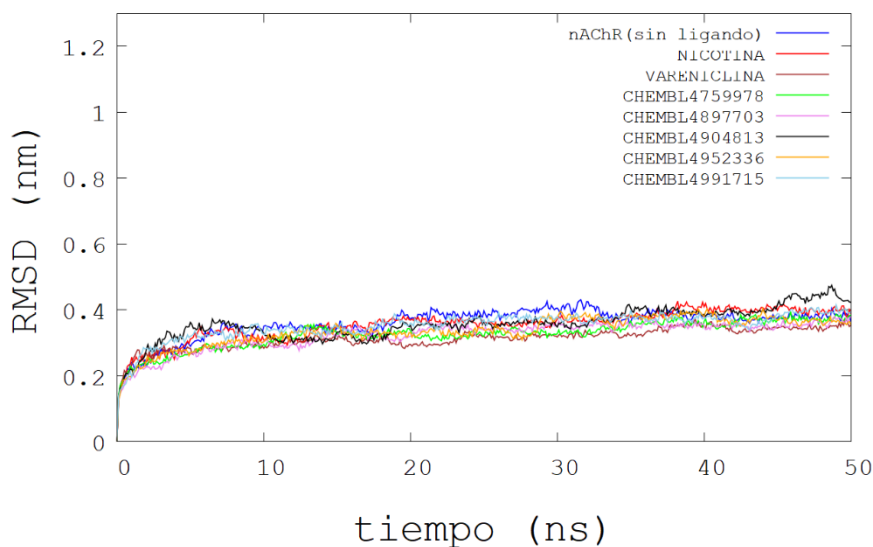


Figura 18. Gráfica del RMSD del complejo receptor nAChR y los derivados de la nicotina.

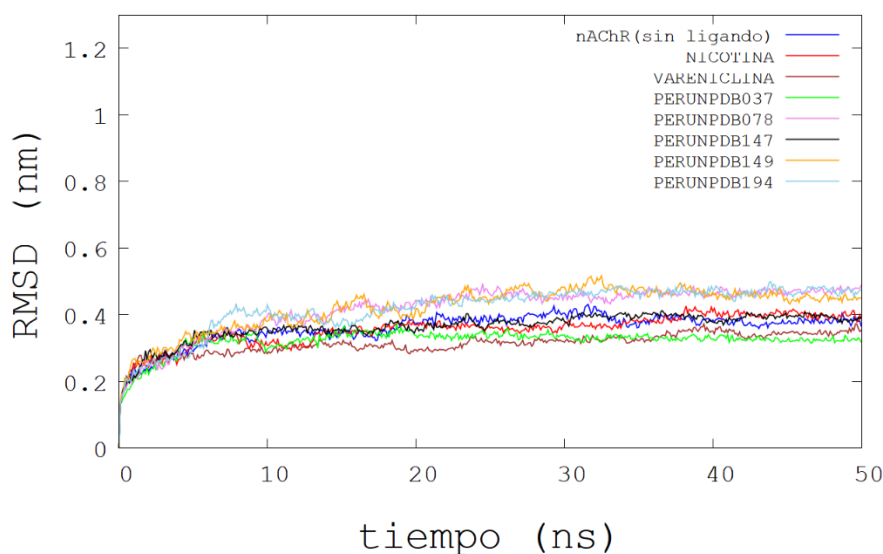


Figura 19. Gráfica del RMSD del complejo receptor nAChR y los metabolitos de la base de datos PeruNPDB.

La Tabla 6 muestra el promedio de los resultados de RMSD en conjunto de los derivados de la nicotina y los metabolitos de la base datos PeruNPDB de toda la estructura de la nAChR ($\alpha 4\beta 2$). Se puede observar que el receptor con la nicotina y el receptor sin ligando tuvieron valores

similares de 0.3547 nm y 0.3597 nm, respectivamente. Estos resultados proponen que la nicotina no altera significativamente la estabilidad del receptor. Algunos compuestos, como PERUNPDB037 (0.3219 nm) y ChEMBL4897703 (0.3238 nm), presentaron menores valores de RMSD, lo que podría indicar una mayor estabilidad en la unión al receptor. Sin embargo, el compuesto ChEMBL4897703 no permanece constantemente en el sitio de unión P₀, el segundo mejor compuesto de los derivados de la nicotina es el compuesto ChEMBL4759978 (0.3262 nm).

Las Figuras 20 y 21 muestran las gráficas del RMSF por residuo. En general, el RMSF evalúa la flexibilidad o fluctuación de los residuos específicos del receptor a través del tiempo, donde los valores más altos sugieren mayor flexibilidad y movimiento en ciertas regiones, por otro lado, valores bajos indican mayor rigidez en la proteína. En este caso el valor más alto corresponde al receptor unido al compuesto ChEMBL4904813 (0.1137 ± 0.0778 nm) y el valor más bajo el que estuvo unido a la PERUNPDB037 (0.1004 ± 0.0409 nm).

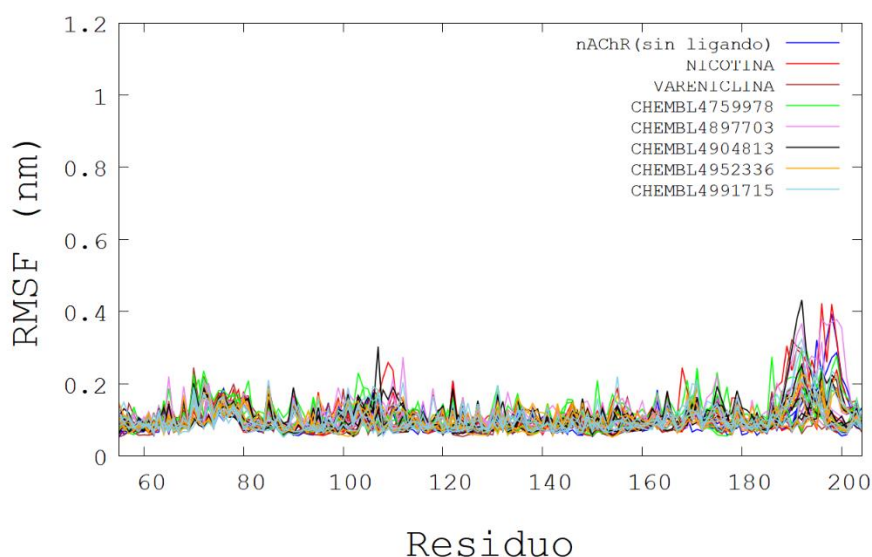


Figura 20. Gráfica del RMSF del complejo receptor nAChR y los derivados de la nicotina

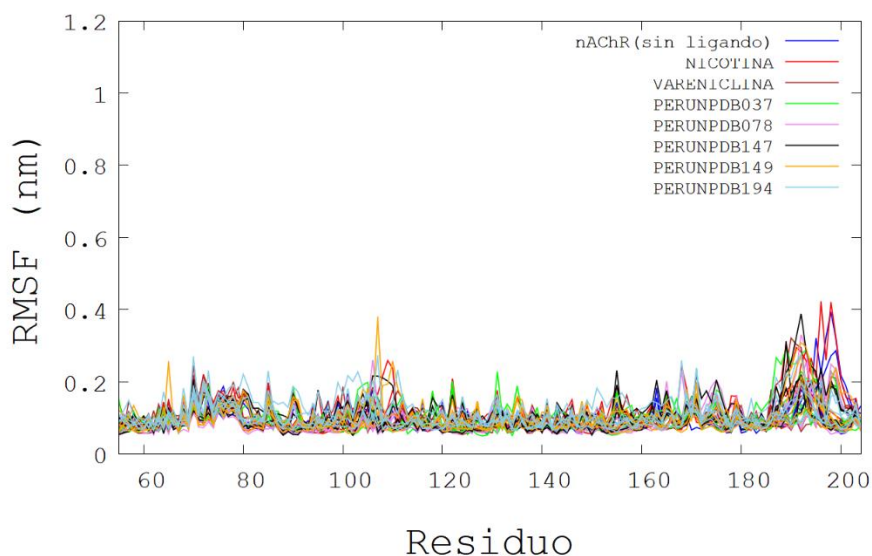


Figura 21. Gráfica del RMSF del complejo receptor nAChR y los metabolitos de la base de datos PeruNPDB.

El valor promedio del radio de giro del complejo nAChR ($\alpha 4\beta 2$) se observa en la Tabla 6 donde la mayoría de los valores estuvieron por debajo de 4.1831 nm (valor que le corresponde al receptor sin ligando). En cuanto al receptor unido a CHEMBL4904813, PERUNPDB078, PERUNPDB149, y PERUNPDB194 obtuvieron valores de 4.1971 nm, 4.2071 nm, 4.2177 nm y 4.2048 nm, respectivamente. Estos valores fueron ligeramente mayores con respecto al receptor sin ligando, lo que muestra que estos compuestos generan algunos cambios conformacionales en el receptor.

Otro análisis de la dinámica molecular fue el SASA, el cual evalúa la superficie de la proteína accesible al solvente. Los valores más altos de SASA con respecto al receptor sin ligando se muestran para el receptor unido a la vareniclina, CHEMBL4897703, CHEMBL4904813, CHEMBL4952336, CHEMBL4991715, PERUNPDB147, PERUNPDB149, y PERUNPDB194. Por otro lado, los valores más bajos que el SASA del receptor sin ligando los obtuvieron los receptores que interactuaron con: nicotina, CHEMBL4759978,

PERUNPDB037, y PERUNPDB078 (ver Tabla 6). Por lo tanto, un SASA más grande en el receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$) indica que una mayor parte de su superficie está expuesta al solvente, lo cual puede deberse a un menor grado de plegamiento, una estructura más extendida o un cambio conformacional. Esto puede reflejar menor estabilidad estructural, mayor accesibilidad de sitios activos o exposición de residuos hidrofóbicos que normalmente estarían ocultos, favoreciendo interacciones o incluso agregación.

Tabla 6. Valores promedio y de desviación estándar de los análisis de RMSD, RMSF, SASA y RG de toda la trayectoria de simulación de dinámica molecular

Complejo receptor-ligando	RMSD (nm)	RMSF (nm)	SASA (nm ²)	RG (nm)
nAChR ($\alpha 4\beta 2$)	0.3597 ± 0.0482	0.1071 ± 0.0652	762.46 ± 7.27	4.1831 ± 0.0085
Nicotina	0.3547 ± 0.0484	0.1091 ± 0.0689	761.11 ± 8.86	4.1652 ± 0.0095
Vareniclina	0.3134 ± 0.0334	0.1056 ± 0.0483	765.09 ± 7.03	4.1713 ± 0.0077
CHEMBL4759978	0.3262 ± 0.0428	0.1121 ± 0.0514	761.33 ± 9.81	4.1715 ± 0.0110
CHEMBL4897703	0.3238 ± 0.0448	0.1148 ± 0.0480	768.14 ± 9.83	4.1755 ± 0.0093
CHEMBL4904813	0.3568 ± 0.0514	0.1137 ± 0.0778	765.18 ± 6.80	4.1971 ± 0.0082
CHEMBL4952336	0.3360 ± 0.0466	0.1102 ± 0.0722	766.11 ± 8.85	4.1769 ± 0.0085
CHEMBL4991715	0.3525 ± 0.0422	0.1113 ± 0.0732	775.54 ± 11.54	4.1824 ± 0.0088
PERUNPDB037	0.3219 ± 0.0358	0.1004 ± 0.0409	756.23 ± 9.79	4.1697 ± 0.0078
PERUNPDB078	0.4178 ± 0.0727	0.1009 ± 0.0442	758.67 ± 8.55	4.2071 ± 0.0122
PERUNPDB147	0.3640 ± 0.0448	0.1050 ± 0.0484	773.21 ± 6.87	4.1697 ± 0.0088
PERUNPDB149	0.4215 ± 0.0666	0.1079 ± 0.0688	775.41 ± 10.71	4.2177 ± 0.0145
PERUNPDB194	0.4193 ± 0.0715	0.1113 ± 0.0575	778.00 ± 7.85	4.2048 ± 0.0091

Fuente: Elaboración Propia

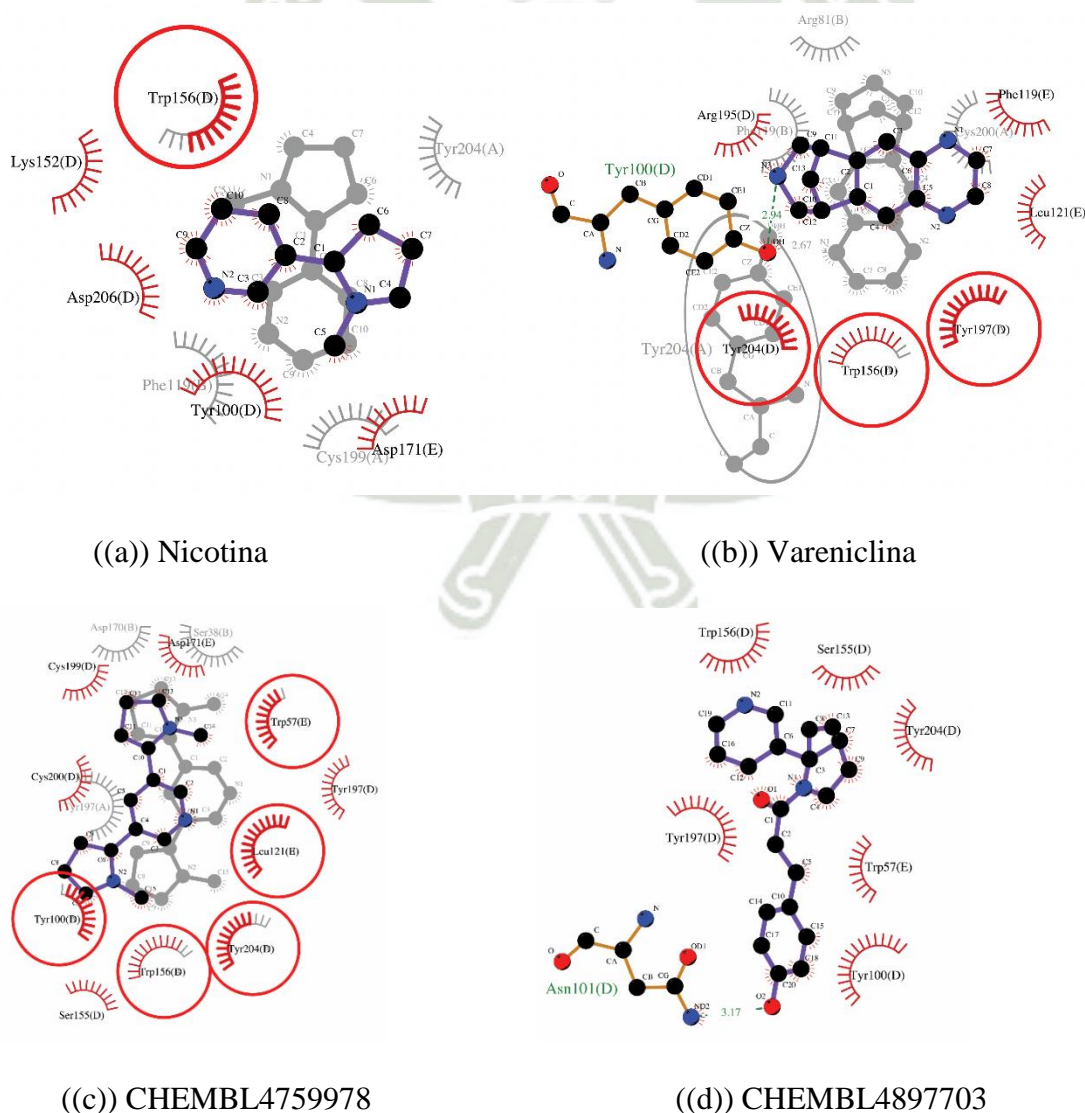
3.5. Análisis de las interacciones receptor–ligando

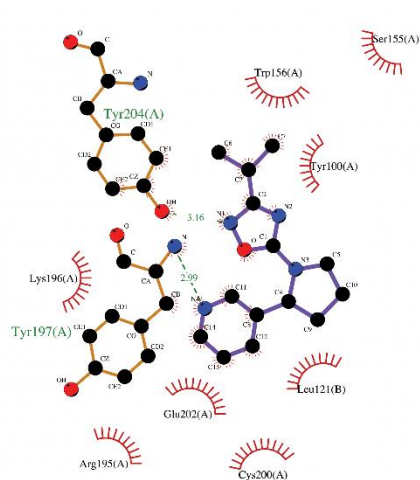
Las simulaciones de dinámica molecular del receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$) con los mejores compuestos sirvió para simular el comportamiento atómico y molecular en el tiempo. Los resultados demostraron que existe una alta estabilidad de los sistemas interactuantes, con algunos compuestos se observaron interacciones moleculares como puentes de hidrógeno y en otros casos interacciones hidrofóbicas. Así mismo, los resultados de dinámica molecular nos muestran dos tipos acoplamiento. El primer acoplamiento en el cual las dos cadenas están ocupadas por el ligando, en este caso los sistemas fueron para: nicotina, vareniclina, CHEMBL4759978, CHEMBL4952336, CHEMBL4991715, PERUNPDB037, PERUNPDB078, PERUNPDB147, PERUNPDB149, y PERUNPDB194. El segundo acoplamiento es donde luego de un periodo de tiempo uno de los ligandos de la cadena del receptor sale del lugar de interacción y solo se queda un ligando en una cadena del receptor, estos sistemas fueron los receptores interactuando con: CHEMBL4897703 y CHEMBL4904813.

En general dentro de los resultados se observa que la nicotina con el receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$) muestra interacciones hidrofóbicas (ver Figura 22(a)), donde el residuo Trp156 es el que se presenta en las dos cadenas del receptor con unión hidrofóbica a la nicotina. En cuanto al complejo receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$) y vareniclina la Tyr204, Trp156 y Tyr197 son los residuos que interactúan y se manifiestan en ambas cadenas (ver Figura 22(b)). Por lo tanto, teniendo en cuenta el sustrato normal del receptor y el modelo de fármaco actualmente utilizado contra la adicción (vareniclina). Podemos ver que los residuos de mayor importancia en los acoplamiento vendrían hacer los residuos Tyr204, Trp156 y Tyr197.

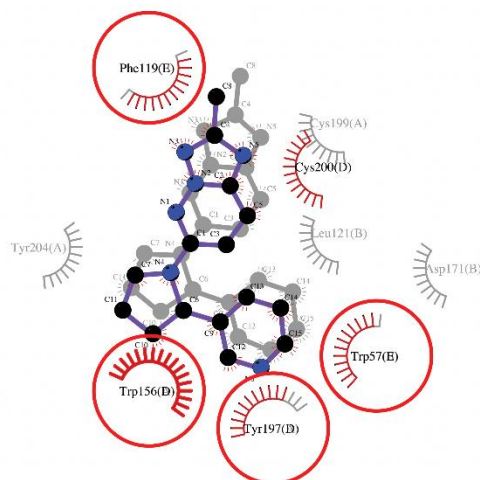
La Tabla 7 muestra los aminoácidos que interactúan con cada cadena del receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$). En el caso del compuesto CHEMBL4759978, se identificaron ocho aminoácidos involucrados en las interacciones dentro del bolsillo P_1, todas ellas de tipo hidrofóbico (ver

Figura 22(c)). Además, este compuesto interactúa con dos de los cuatro aminoácidos involucrados en la unión de la nicotina con este bolsillo (Trp156(A) y Tyr204(A)). Por otro lado, en el bolsillo P_0, diez aminoácidos participan en interacciones de tipo hidrofóbico. Al igual que en el bolsillo anterior, este ligando comparte tres de los cinco aminoácidos involucrados en la interacción de la nicotina con este sitio de unión (Trp156(D), Asp171(E) y Tyr100(D)). Una observación relevante es que frente al resultado del RMSD = 0.3262 nm (ver Tabla 6), esta interacción permite la tercera mejor estabilidad entre el receptor-ligando y logra permanecer unido a lo largo de la dinámica molecular, posiblemente esto sea debido a que en la estructura química de CHEMBL4759978 posee dos anillos pirrolidina, el cual tiene una alta capacidad permitir interacciones electrostáticas (87).

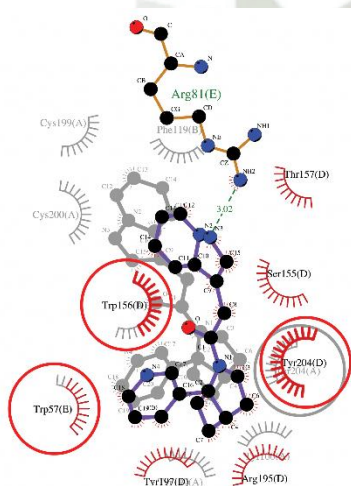




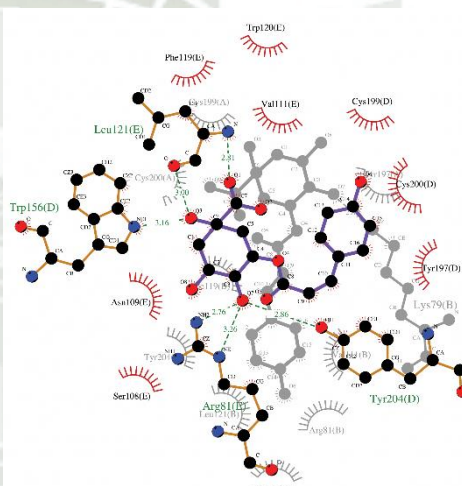
((e)) CHEMBL4904813



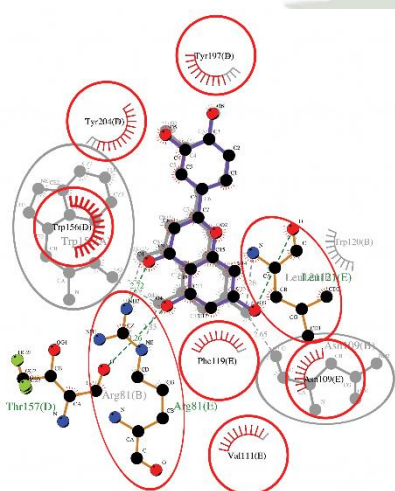
((f)) CHEMBL4952336



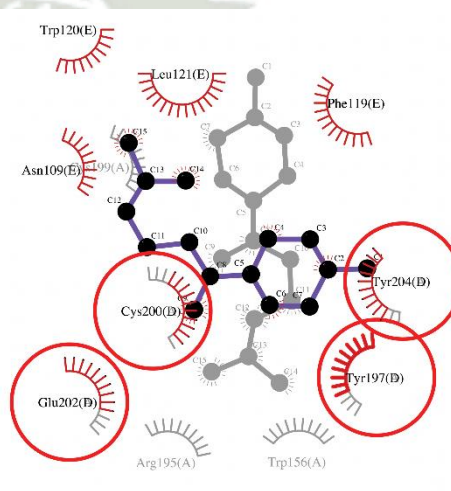
((g)) CHEMBL4991715



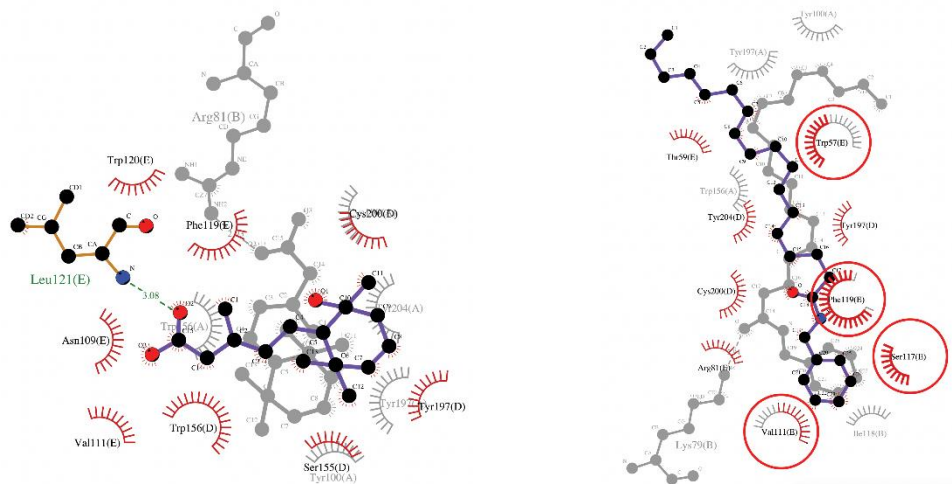
((h)) PERUNPDB037



((i)) PERUNPDB078



((j)) PERUNPDB147



((k)) PERUNPDB149

((l)) PERUNPDB194

Figura 22. Representación en 2D del último fotograma de la simulación de dinámica molecular.

Tabla 7. Aminoácidos implicados en los bolsillos P_1 y P_0 para cada compuesto

Compuestos	Bolsillo P_1	Bolsillo P_0
Nicotina	Trp156(A), Tyr204(A), Phe119(B), Cys199(A)	Trp156(D), Asp171(E), Tyr100(D), Lys152(D), Asp206(D)
Vareniclina	Arg81(B), Phe119(B), Cys200(A), Trp156(A), Tyr197(A), Tyr204(A)	Tyr100(D), Trp156(D), Tyr197(D), Arg195(D), Tyr204(D), Leu121(E), Phe119(E)
CHEMBL4759978	Asp170(B), Ser38(B), Tyr197(A), Trp57(B), Leu121(B), Tyr100(A), Trp156(A), Tyr204(A)	Asp171(E), Trp57(E), Cys199(D), Tyr197(D), Leu121(E), Tyr204(D), Trp156(D), Cys200(D), Ser155(D), Tyr100(D)
CHEMBL4897703	—	Trp156(D), Ser155(D), Tyr204(D), Tyr197(D), Trp57(E), Tyr100(D), Asn101(D)
CHEMBL4904813	Tyr204(A), Trp156(A), Ser155(A), Tyr100(A), Lys196(A), Tyr197(A), Arg195(A), Glu202(A), Leu121(B), Cys200(A)	—
CHEMBL4952336	Phe119(B), Tyr204(A), Trp156(A), Tyr197(A),	Trp156(D), Tyr197(D),

Compuestos	Bolsillo P_1	Bolsillo P_0
CHEMBL4991715	Trp57(B), Asp171(B), Leu121(B), Cys199(A) Cys199(A), Cys200(A), Trp156(A), Trp57(B), Tyr197(A), Tyr100(A), Tyr204(A), Phe119(B)	Trp57(E), Cys200(D), Phe119(E), Arg81(E), Trp156(D), Trp57(E), Tyr197(D), Arg195(D), Tyr204(D), Ser155(D), Thr157(D)
PERUNPDB037	Cys199(A), Cys200(A), Phe119(B), Tyr204(A), Leu121(B), Trp156(A), Arg81(B), Val111(B), Lys79(B), Tyr197(A)	Trp156(D), Arg81(E), Tyr204(D), Tyr197(D), Cys200(D), Cys199(D), Phe119(E), Trp120(E), Leu121(E), Ser108(E), Asn109(E), Val111(E)
PERUNPDB078	Tyr197(A), Tyr204(A), Trp156(A), Arg81(B), Phe119(B), Val111(B), Asn109(B), Leu121(B), Trp120(B)	Tyr197(D), Tyr204(D), Trp156(D), Phe119(E), Asn109(E), Leu121(E), Val111(E), Arg81(E), Thr157(D)
PERUNPDB147	Cys199(A), Cys200(A), Glu202(A), Arg195(A), Trp156(A), Tyr197(A), Tyr204(A)	Tyr197(D), Cys200(D), Glu202(D), Tyr204(D), Trp120(E), Leu121(E), Asp109(E), Phe119(E) Asn109(E), Val111(E), Trp120(E), Phe119(E), Ser155(D), Tyr197(D), Cys200(D), Trp156(D), Leu121(E)
PERUNPDB149	Arg81(B), Trp156(A), Tyr100(A), Tyr197(A), Tyr204(A), Cys199(A)	Thr59(E), Trp57(E), Tyr204(D), Tyr197(D), Arg81(E), Cys200(D), Phe119(E), Val111(E), Ser117(E)
PERUNPDB194	Tyr100(A), Tyr197(A), Trp57(B), Trp156(A), Phe119(B), Ser117(B), Ile118(B), Val111(B), Lys79(B)	

Fuente: Elaboración Propia

Por otro lado, el compuesto CHEMBL4897703 obtuvo el mejor puntaje de RMSD, con un valor de 0.3238 nm (ver Figura 18). Esto se debe a que los cambios conformacionales inducidos por el compuesto afectan únicamente a una de las cadenas, mientras que la cadena del receptor sin ligando regresa a su estado nativo. Por esta razón, en la Tabla 7 solo se reportan resultados correspondientes al bolsillo P_0. En esta zona de interacción se observa un puente de hidrógeno entre el aminoácido Asn101(D) y el grupo hidroxilo del anillo fenólico presente en la estructura

del ChEMBL4897703. Además, se forman interacciones hidrofóbicas con otros seis aminoácidos (ver Tabla 7).

Respecto al compuesto ChEMBL4904813, a diferencia del anterior, se observan interacciones únicamente en el bolsillo P₁. En esta zona se identifica un puente de hidrógeno entre el aminoácido Tyr204(A) y el nitrógeno del grupo oxadiazol presente en la estructura del ChEMBL4904813, así como otro puente de hidrógeno entre el aminoácido Tyr197(A) y el nitrógeno del grupo pirrolidina del mismo compuesto (ver Figura 22(e)).

En cuanto a las interacciones del compuesto ChEMBL4952336, estas son exclusivamente de tipo hidrofóbico en ambos bolsillos de unión. En el bolsillo P₀, se forman interacciones hidrofóbicas con cinco aminoácidos, mientras que en el bolsillo P₁, se establecen con ocho aminoácidos (ver Tabla 7). Sin embargo, es importante destacar que las interacciones con los residuos Trp156, Tyr204 y Tyr197 (ver Figura 22(f)) son consideradas cruciales para la unión al nAChR.

Con relación al compuesto ChEMBL4991715, en el bolsillo P₀ se identificó un puente de hidrógeno entre el aminoácido Arg81(E) y el nitrógeno del heterociclo (ver Figura 22(g)), además de interacciones hidrofóbicas con otros siete aminoácidos. En el bolsillo P₁, este compuesto también establece interacciones hidrofóbicas con ocho aminoácidos adicionales.

Cuando se analizan los compuestos presentes en la base datos PeruNPDB, los resultados son interesantes debido a que existen mejores energías de interacción. El compuesto PERUNPDB037, el cual corresponde al metabolito ácido p-cumaroilquínico presente en el café verde (*Coffea arabica* y *Coffea canephora*), obtuvo el mejor puntaje de RMSD, con un valor de 0.3219. Esto se debe a que estabiliza de manera más eficiente la cadena correspondiente al bolsillo P₀ y, en menor medida, la del bolsillo P₁. En el bolsillo P₀, se identificaron dos puentes de hidrógeno entre el aminoácido Trp156(D) y uno de los hidroxilos del anillo del ácido quínico presente en la estructura del compuesto PERUNPDB037 (ver Figura 22(h)). Asimismo,

se observó un puente de hidrógeno entre Leu121(E) y otro hidroxilo del mismo anillo. También se detectaron dos puentes de hidrógeno entre el aminoácido Arg81(E) y un hidroxilo del ácido quínico, así como un puente adicional entre Tyr204(D) y el mismo grupo funcional (ver Figura 22(h)). Además, este compuesto forma interacciones hidrofóbicas con otros ocho aminoácidos en dicho bolsillo (ver Tabla 7).

Por otro lado, en el bolsillo P_1, el compuesto PERUNPDB037 forma un puente de hidrógeno entre el aminoácido Lys79(B) y el hidroxilo del anillo del ácido quínico presente en su estructura. Asimismo, establece interacciones hidrofóbicas con otros nueve aminoácidos. Es importante destacar que también se forman las tres interacciones clave con los residuos Tyr204, Trp156 y Tyr197 (ver Figura 22(h)), las cuales han sido identificadas como fundamentales para la unión ligando-receptor del nAChR. Sin embargo, no se observa similitud en las interacciones con los residuos entre ambas cadenas (ver Figura 22(h)).

Respecto al compuesto PERUNPDB078, este pertenece al metabolito luteolina, un miembro de la familia de las flavonas, presente en *Capsicum spp.* En cuanto a sus interacciones, en el bolsillo P_0 se observa la formación de un puente de hidrógeno en cada uno de los aminoácidos Arg81(E), Leu121(E) y Thr157(D), los cuales interactúan con los grupos hidroxilo de la tetrahidroxiflavona presente en este compuesto. Además, establece interacciones hidrofóbicas con otros seis aminoácidos. En el bolsillo P_1, se identifican dos puentes de hidrógeno con el aminoácido Arg81(B), y un puente de hidrógeno adicional con cada uno de los aminoácidos Trp156(A), Leu121(B) y Asn109(B), todos ellos interactuando con los grupos hidroxilo del mismo metabolito. También se establecen interacciones hidrofóbicas con otros cinco aminoácidos (ver Figura 22(h)).

En relación a las interacciones del compuesto PERUNPDB147, identificado como el metabolito β -bisaboleno presente en la *Copaifera purpurea*, se observa que son exclusivamente de tipo hidrofóbico (ver Figura 22(j)). En el bolsillo P_0, interacciona con ocho aminoácidos, y en el

bolsillo P₁, con otros siete (ver Tabla 7). Esto podría deberse a que su estructura contiene una cadena alifática ramificada y un sistema de dobles enlaces ubicados en diferentes posiciones según el isómero, lo cual probablemente le confiere su carácter hidrofóbico (88).

Sobre el compuesto PERUNPDB149, corresponde al 3-metil-5-(2,2,6-trimetil-6-hidroxiciclohexil) ácido pentanoico, uno de los 15 terpenoides identificados en el aceite de *Copaifera purpurea* (88). En el bolsillo P₀, se aprecia un puente de hidrógeno entre el aminoácido Leu121(E) y el grupo hidroxilo del ácido pentanoico presente en la estructura de este compuesto (ver Figura 22(k)), además de interacciones hidrofóbicas con otros ocho aminoácidos. Por otro lado, en el bolsillo P₁, se identifica un puente de hidrógeno entre Arg81(B) y el mismo grupo funcional, junto con interacciones hidrofóbicas con otros cinco aminoácidos (ver Tabla 7).

Finalmente, el compuesto PERUNPDB194 corresponde al metabolito n-bencil octadecanamida, presente en la maca (*Lepidium meyenii*), el cual contiene una cadena de ácido graso que le confiere alta hidrofobicidad (89,90). En cuanto a sus interacciones, en el bolsillo P₀, forma interacciones hidrofóbicas con nueve aminoácidos (ver Tabla 7). En el bolsillo P₁, se observa un puente de hidrógeno entre el residuo Lys79(B) y la cetona del ácido esteárico presente en este compuesto (ver Figura 22(l)), además de interacciones hidrofóbicas con otros ocho aminoácidos (ver Tabla 7).

3.6. Análisis de las propiedades ADMET

Las propiedades ADMET constituyen un conjunto de características farmacocinéticas esenciales que permiten predecir el comportamiento de un compuesto químico dentro del cuerpo humano. En el análisis de los sistemas de interacción receptor-ligando, estas propiedades son fundamentales para seleccionar los mejores candidatos a fármacos, a partir de sus características fisicoquímicas, lipofílicas, farmacocinéticas y su solubilidad, las cuales están directamente relacionadas con su estructura química. En este trabajo de investigación se utilizó

el programa SwissADME, el cual es un programa en línea, que utiliza distintas herramientas de predicción para calcular la fisicoquímica y estimar la farmacocinética, la farmacogenética y la compatibilidad química de moléculas pequeñas.

Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de los mejores compuestos unidos al receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$)

ID	Formula	Peso (g/mol)	Num. Átomos Pesados	Número de átomos aromáticos pesados	Fracción Csp3	Número de enlaces rotables	Número de aceptores de puentes de hidrógeno	Número de donadores de puentes de hidrógeno	Refractividad Molar	TPSA (Å ²)
Nicotina	C10H14N2	162.23	12	6	0.50	1	2	0	53.13	16.13
Vareniclina	C13H13N3	211.26	16	10	0.38	0	3	1	66.38	37.81
CHEMBL4759978	C15H23N3	245.36	18	6	0.67	2	3	0	82.02	19.37
CHEMBL4897703	C20H22N2O2	322.40	24	12	0.40	5	3	1	96.83	53.43
CHEMBL4904813	C14H18N4O	258.32	19	11	0.50	3	4	0	75.8	55.05
CHEMBL4952336	C15H16N6	280.33	21	15	0.33	2	4	0	82.67	59.21
CHEMBL4991715	C20H20N4O	332.40	25	15	0.35	4	3	0	98.75	50.50
PERUNPDB037	C16H18O8	338.31	24	6	0.38	5	8	5	81.48	144.52
PERUNPDB078	C15H10O6	286.24	21	16	0	1	6	4	76.01	111.13
PERUNPDB147	C15H24	204.35	15	0	0.60	4	0	0	70.68	0.00
PERUNPDB149	C15H28O3	256.38	18	0	0.93	5	3	2	74.82	57.53
PERUNPDB194	C25H43NO	373.62	27	6	0.72	19	1	1	120.94	29.10

Fuente: Elaboración Propia

La Tabla 8 presenta las propiedades fisicoquímicas que permiten predecir el posible comportamiento de una molécula. En ella se evaluaron parámetros como el peso molecular, número total de átomos, número de átomos aromáticos, fracción Csp3, número de enlaces rotables, número de aceptores de enlaces de hidrógeno (O y N), número de donadores de enlaces de hidrógeno (grupos OH y NH), refractividad molar y la superficie polar topológica (TPSA). Una característica común entre los compuestos analizados es que todos presentan un peso molecular inferior a 500 g/mol, lo cual es favorable, ya que un peso molecular elevado podría afectar negativamente la absorción y la biodisponibilidad del compuesto.

Tabla 9. Valores de lipofilicidad de los mejores compuestos unidos al receptor nAChR ($\alpha 4\beta 2$)

ID	Log Po/w (iLOGP)	Log Po/w (XLOGP3)	Log Po/w (WLOGP)	Log Po/w (MLOGP)	Log Po/w (SILICOS-IT)	Consensus Log Po/w
Nicotina	2.04	1.17	1.14	1.17	1.89	1.48
Vareniclina	2.01	0.79	1.42	1.45	2.43	1.62
CHEMBL4759978	2.91	1.57	1.2	1.66	2.24	1.92
CHEMBL4897703	2.61	2.42	2.77	2.33	3.49	2.72
CHEMBL4904813	2.85	2.7	2.22	1.8	2.24	2.36
CHEMBL4952336	2.29	2.12	1.46	1.99	1.18	1.81
CHEMBL4991715	2.65	1.62	2.32	2.43	2.48	2.3
PERUNPDB037	0.88	-0.07	-0.46	-0.54	-0.15	-0.07
PERUNPDB078	1.86	2.53	2.28	-0.03	2.03	1.73
PERUNPDB147	3.67	6.43	5.04	4.53	4.5	4.83
PERUNPDB149	2.59	3.46	3.45	2.67	3.15	3.06
PERUNPDB194	5.43	9.44	7.41	5.51	8.16	7.19

Fuente: Elaboración Propia

La Tabla 9 presenta datos sobre la capacidad de cada molécula para disolverse en lípidos, una propiedad que influye directamente en su absorción, distribución y permeabilidad celular, factores clave en el desarrollo de fármacos. Para evaluar esta propiedad, se utilizó el servidor SwissADME, que calculó varios coeficientes de partición, incluyendo ILOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP y SILICOS-IT. Además, se determinó el Consensus Log Po/w, que representa el promedio de los cinco análisis evaluados.

Los resultados revelan que el compuesto más lipofílico es PERUNPDB194, con un puntaje de 7.19, lo que sugiere una alta afinidad por los lípidos. En contraste, el compuesto menos lipofílico es PERUNPDB037, con un puntaje de 0.07, lo que indica una mayor solubilidad en agua y una menor afinidad por las membranas lipídicas. En comparación, la nicotina, un compuesto bien conocido por sus propiedades farmacológicas, presenta un valor de LogP moderado, lo que le permite atravesar eficazmente las membranas biológicas y llegar al sistema nervioso central. Este equilibrio en su lipofilicidad es una de las razones por las cuales la nicotina tiene un efecto tan rápido y potente en el cuerpo humano, siendo capaz de penetrar las

membranas lipídicas de las células neuronales con facilidad, lo que contribuye a su alta dependencia.



Tabla 10. Solubilidad en Agua

ID	Log S (ESOL)	Solubilidad	Clase	Log S (Ali)	Solubilidad	Clase	Log S (SILICOS-IT)	Solubilidad	Clase
Nicotina	-1.89	2.10e+00 mg/ml ; 1.30e-02 mol/l	Muy soluble	-1.1	1.28e+01 mg/ml ; 7.87e-02 mol/l	Muy soluble	-2.62	3.93e-01 mg/ml ; 2.42e-03 mol/l	Soluble
Vareniclina	-2.11	1.64e+00 mg/ml ; 7.76e-03 mol/l	Soluble	-1.6	1.44e+01 mg/ml ; 6.84e-02 mol/l	Muy soluble	-4.31	3.93e-01 mg/ml ; 2.42e-03 mol/l	Moderadamente Soluble
CHEMBL4759978	-2.47	8.41e-01 mg/ml ; 3.43e-03 mol/l	Soluble	-1.59	6.35e+00 mg/ml ; 2.59e-02 mol/l	Muy soluble	-3.23	1.43e-01 mg/ml ; 5.82e-04 mol/l	Soluble
CHEMBL4897703	-3.4	1.27e-01 mg/ml ; 3.95e-04 mol/l	Soluble	-3.18	2.11e-01 mg/ml ; 6.54e-04 mol/l	Soluble	-5.46	1.13e-03 mg/ml ; 3.49e-06 mol/l	Moderadamente Soluble
CHEMBL4904813	-3.37	1.09e-01 mg/ml ; 4.24e-04 mol/l	Soluble	-3.51	8.00e-02 mg/ml ; 3.10e-04 mol/l	Soluble	-4.05	2.29e-02 mg/ml ; 8.87e-05 mol/l	Moderadamente Soluble
CHEMBL4952336	-3.31	1.37e-01 mg/ml ; 4.90e-04 mol/l	Soluble	-2.99	2.84e-01 mg/ml ; 1.01e-03 mol/l	Soluble	-4.08	2.30e-02 mg/ml ; 8.22e-05 mol/l	Moderadamente Soluble
CHEMBL4991715	-3.1	2.63e-01 mg/ml ; 7.92e-04 mol/l	Soluble	-2.29	1.69e+00 mg/ml ; 5.10e-03 mol/l	Soluble	-5.31	1.63e-03 mg/ml ; 4.90e-06 mol/l	Moderadamente Soluble
PERUNPDB037	-1.75	6.04e+00 mg/ml ; 1.78e-02 mol/l	Muy soluble	-2.51	1.04e+00 mg/ml ; 3.07e-03 mol/l	Soluble	-0.18	2.22e+02 mg/ml ; 6.56e-01 mol/l	Soluble
PERUNPDB078	-3.71	5.63e-02 mg/ml ; 1.97e-04 mol/l	Soluble	-4.51	8.84e-03 mg/ml ; 3.09e-05 mol/l	Moderadamente Soluble	-3.82	4.29e-02 mg/ml ; 1.50e-04 mol/l	Soluble
PERUNPDB147	-4.89	2.61e-03 mg/ml ; 1.28e-05 mol/l	Moderadamente Soluble	-6.22	1.22e-04 mg/ml ; 5.98e-07 mol/l	Poco soluble	-3.58	5.36e-02 mg/ml ; 2.62e-04 mol/l	Soluble
PERUNPDB149	-3.28	1.35e-01 mg/ml ; 5.26e-04 mol/l	Soluble	-4.35	1.15e-02 mg/ml ; 4.47e-05 mol/l	Moderadamente Soluble	-2.91	3.16e-01 mg/ml ; 1.23e-03 mol/l	Soluble
PERUNPDB194	-7.01	3.62e-05 mg/ml ; 9.68e-08 mol/l	Poco soluble	-9.96	4.11e-08 mg/ml ; 1.10e-10 mol/l	Poco soluble	-9.61	9.19e-08 mg/ml ; 2.46e-10 mol/l	Poco soluble

Fuente: Elaboración Propia

En la Tabla 10 se presentan las características de la solubilidad en agua de los derivados de la nicotina y metabolitos de plantas peruanas seleccionados. Para estimar esta propiedad, se utilizaron tres algoritmos en el servidor SwissADME: Log S (ESOL), Log S (Ali) y Log S (SILICOS-IT).

La mayoría de los compuestos analizados resultaron ser solubles o moderadamente solubles en agua, con la excepción del compuesto PERUNPDB194, que mostró una solubilidad baja según los tres algoritmos. En el caso de la nicotina, esta se clasifica consistentemente como un compuesto muy soluble o soluble en agua, según la evaluación de los tres algoritmos de Log S. Esta alta solubilidad es clave para la nicotina, ya que le permite ser absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal y atravesar la barrera hematoencefálica con facilidad, lo que explica su acción rápida y sus efectos adictivos. Su capacidad para disolverse en agua facilita su rápida distribución en el cuerpo y contribuye a la rapidez con que se sienten sus efectos en el sistema nervioso central.

Tabla 11. Valores de las propiedades farmacocinéticas

ID	Absorción GI	Permeable BHE	Sustrato gp-P	Inhibidor CYP1A2	Inhibidor CYP2C19	Inhibidor CYP2C9	Inhibidor r CYP2D6	Inhibidor r CYP3A4	Log Kp*(cm/s)
Nicotina	Alta	Si	No	No	No	No	No	No	-6.46
Vareniclina	Alta	Si	No	No	No	No	Si	No	-7.03
CHEMBL4759978	Alta	Si	Si	No	No	No	Si	No	-6.68
CHEMBL4897703	Alta	Si	Si	No	No	No	Si	Si	-6.55
CHEMBL4904813	Alta	Si	Si	No	Si	No	No	No	-5.96
CHEMBL4952336	Alta	Si	Si	No	Si	No	No	No	-6.50
CHEMBL4991715	Alta	Si	Si	No	Si	No	Si	Si	-7.18
PERUNPDB037	Baja	No	No	No	No	No	No	No	-8.41
PERUNPDB078	Alta	No	No	Si	No	No	Si	Si	-6.25
PERUNPDB147	Baja	No	No	No	No	Si	No	No	-2.98
PERUNPDB149	Alta	Si	No	No	No	No	No	No	-5.41
PERUNPDB194	Baja	No	No	No	Si	No	No	Si	-1.88

Fuente: Elaboración Propia

La Tabla 11 presenta los parámetros farmacocinéticos y la biodisponibilidad de los derivados de la nicotina y de metabolitos de plantas peruanas. Se evaluaron aspectos como la absorción gastrointestinal, la permeabilidad a la barrera hematoencefálica (BHE), la inhibición de las isoformas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450, así como el Log Kp (coeficiente de permeación cutánea).

La mayoría de los compuestos mostraron una alta absorción gastrointestinal, con excepción de PERUNPDB037, PERUNPDB147 y PERUNPDB194, los cuales presentaron una baja absorción.

En cuanto a la permeabilidad a la barrera hematoencefálica, esta fue evaluada utilizando el filtro de Egan y el modelo BOILED-Egg. (91) La nicotina, el compuesto PERUNPDB149 y los cinco derivados de la nicotina probablemente posean la capacidad de atravesar esta barrera. En contraste, los metabolitos de plantas peruanas PERUNPDB078, PERUNPDB147, PERUNPDB194 y PERUNPDB208 no tendrían dicha capacidad. Esto es debido a que el servidor SwissADME evalúa distintos parámetros como la lipofilia (logP), peso molecular, TPSA, carga iónica, interacciones con transportadores como la gp-P, el número de aceptores de enlaces de hidrogeno y donadores, para poder predecir si un compuesto logra atravesar la BHE. Otro aspecto importante es la interacción con la glicoproteína P, una proteína implicada en el transporte y flujo activo de compuestos a través de las membranas biológicas (92). Esta característica influye de manera significativa en la biodisponibilidad y eliminación de los fármacos (93). Todos los derivados de la nicotina evaluados resultaron ser sustratos de esta proteína, mientras que los cinco metabolitos derivados de plantas peruanas no lo fueron.

El análisis de la inhibición de las isoformas del citocromo P450 es relevante, ya que la inhibición de alguna de estas enzimas puede reducir, aumentar o alterar la biodisponibilidad de otros fármacos que se metabolizan por la misma vía (94). El programa SwissADME permite predecir la inhibición de las isoformas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.

Los compuestos CHEMBL4759978, CHEMBL4904813, CHEMBL4952336 y PERUNPDB147 inhiben al menos una de las isoformas evaluadas. CHEMBL4897703 y PERUNPDB194 inhiben dos isoformas, mientras que CHEMBL4991715 y PERUNPDB078 inhiben tres de las cuatro isoformas analizadas. Por otro lado, la nicotina, PERUNPDB037 y PERUNPDB149 no inhiben ninguna de las isoformas evaluadas.

Tabla 12. Propiedades de similitud a otros fármacos

ID	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Puntuación de biodisponibilidad
Nicotina	Si; 0 violaciones	Si	Si	Si	No; 1 violación: MW<200	0.55
Vareniclina	Si; 0 violaciones	Si	Si	Si	Si	0.55
CHEMBL4759978	Si; 0 violaciones	Si	Si	Si	Si	0.55
CHEMBL4897703	Si; 0 violaciones	Si	Si	Si	Si	0.55
CHEMBL4904813	Si; 0 violaciones	Si	Si	Si	Si	0.55
CHEMBL4952336	Si; 0 violaciones	Si	Si	Si	Si	0.55
CHEMBL4991715	Si; 0 violaciones	Si	Si	Si	Si	0.55
PERUNPDB037	Si; 0 violaciones	No; 1 violación: WLOGP<-0.4	No; 1 violación: TPSA>140	No; 1 violación: TPSA>131.6	Si	0.56
PERUNPDB078	Si; 0 violaciones	Si	Si	Si	Si	0.55
PERUNPDB147	Si; 1 violación: MLOGP>4.15	Si	Si	Si	No; 2 violaciones: XLOGP3>5, Heteroatomos<2	0.55
PERUNPDB149	Si; 0 violaciones	Si	Si	Si	Si	0.85
PERUNPDB194	Si; 1 violación: MLOGP>4.15	No; 1 violación: WLOGP>5.6	No; 1 violación: Rotors>10	No; 1 violación: WLOGP>5.88	No; 2 violaciones: XLOGP3>5, Rotors>15	0.55

Fuente: Elaboración Propia

Respecto a la Tabla 12, se presentan los resultados obtenidos a partir de seis métodos utilizados para evaluar la similitud de un compuesto con otros fármacos. Estos métodos incluyen: la regla de Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge y el índice de biodisponibilidad.

La regla de Lipinski establece cuatro parámetros relacionados con la solubilidad y permeabilidad de un compuesto (95): el peso molecular debe ser menor a 500 g/mol, el LOGP (medida de lipofilicidad) debe ser inferior a 5 (en el caso del MMLOGP debe de ser inferior a 4.15), el número de donadores de enlaces de hidrógeno no debe superar los 5, y el número de aceptores no debe exceder los 10.

La regla de Ghose evalúa la farmacocinética del compuesto tanto cualitativa como cuantitativamente, basada en perfiles de propiedades fisicoquímicas. Para ser considerado un buen candidato a fármaco, el logP debe estar entre -0.4 y 5.6; la refractividad molar, entre 40 y 130; el peso molecular, entre 160 y 480 g/mol; y el número total de átomos, entre 20 y 70. También se consideran grupos funcionales y subestructuras relevantes (96).

La regla de Veber considera dos criterios relacionados con solubilidad y permeabilidad: el número de enlaces rotables debe ser 10 y el área de superficie polar topológica (TPSA) debe ser 140 \AA^2 , o bien el compuesto debe tener 12 o menos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno (97).

La regla de Egan evalúa la permeabilidad y la absorción oral a través de parámetros fisicoquímicos. Considera un TPSA 140 \AA^2 y un WLOGP (que reemplaza al ALOGP98 en el servidor SwissADME) dentro del rango de -0.4 a 5.6 (91).

La regla de Muegge indica que los buenos candidatos a fármacos deben tener un peso molecular entre 150 y 500 g/mol, un número de enlaces rotables 15, un XLOGP3 entre 0 y 5, y contener al menos dos heteroátomos.

En general, todos los compuestos evaluados cumplen con la regla de Lipinski, excepto PERUNPDB147 y PERUNPDB194, los cuales violan uno de sus parámetros debido a un MLOGP superior a 4.15. En relación con las reglas de Ghose, Veber y Egan, los compuestos que no las cumplen son PERUNPDB037 y PERUNPDB194. PERUNPDB037 presenta un WLOGP menor a 0.4 (lo cual podría dificultar su paso a través de membranas biológicas) y un

TPSA elevado. Por su parte, PERUNPDB194 presenta un WLOGP mayor a 5.6 (lo que indica una elevada lipofilicidad) y más de 10 enlaces rotables. Respecto a la regla de Muegge, los únicos compuestos que no cumplen con sus criterios son PERUNPDB147 y PERUNPDB194. PERUNPDB147 presenta un XLOGP3 mayor a 5 y menos de dos heteroátomos. PERUNPDB194 también la incumple debido a un XLOGP3 mayor a 5 y a un número de enlaces rotables superior a 15. Finalmente, en cuanto al índice de biodisponibilidad, todos los compuestos evaluados obtuvieron un valor de 0.55, con la excepción de PERUNPDB149, que alcanzó una puntuación de 0.85.

Tabla 13. Evaluación de alertas estructurales y propiedades relacionadas con la síntesis y la similitud a compuestos líderes para moléculas candidatas en el contexto del tratamiento del dolor

ID	PAINS	Brenk	Similitud a compuesto líder	Accesibilidad sintética
Nicotina	0 alertas	0 alertas	No; 1 violación: PM < 250	2.05
Vareniclina	0 alertas	0 alertas	No; 1 violación: PM < 250	2.69
CHEMBL4759978	0 alertas	0 alertas	No; 1 violación: PM < 250	2.9
CHEMBL4897703	0 alertas	0 alertas	Si	3.09
CHEMBL4904813	0 alertas	0 alertas	Si	3.3
CHEMBL4952336	0 alertas	0 alertas	Si	3.2
CHEMBL4991715	0 alertas	0 alertas	Si	3.3
PERUNPDB037	0 alertas	1 alerta: aceptor de Michael	Si	4.07
PERUNPDB078	1 alerta: catecol_A	1 alerta: catecol	Si No; 2	3.02
PERUNPDB147	0 alertas	1 alerta: alqueno aislado	violaciones: PM < 250, XLOGP3 > 3.5	3.9
PERUNPDB149	0 alertas	0 alertas	Si No; 3	3.16
PERUNPDB194	0 alertas	0 alertas	violaciones: PM > 350, Rotores > 7, XLOGP3 > 3.5	2.62

Fuente: Elaboración Propia

En la Tabla 13 se presentan los resultados del análisis de química medicinal aplicado a la nicotina y a diez metabolitos, considerando parámetros como PAINS, Brenk, leadlikeness y accesibilidad sintética.

El filtro PAINS (Pan Assay Interference Compounds) permite identificar estructuras problemáticas que podrían generar interferencias o falsos positivos durante los análisis experimentales. (98) Por otro lado, el análisis de Brenk señala alertas estructurales relacionadas con la presencia de grupos funcionales reactivos, tóxicos, inestables metabólicamente o con potencial de afectar negativamente la farmacocinética del compuesto (99).

El criterio de leadlikeness, o "cabeza de serie", evalúa si las propiedades fisicoquímicas del compuesto se encuentran dentro de rangos que permiten su posterior optimización, ya sea modificando su tamaño o su lipofilicidad (100).

La accesibilidad sintética estima la facilidad de síntesis de la molécula, teniendo en cuenta factores como su complejidad estructural, la disponibilidad de los reactivos y el número de pasos necesarios para su obtención. Esta propiedad se califica en una escala de 1 a 10, donde 1 representa una síntesis muy sencilla y 10 una síntesis altamente compleja (101).

Cinco compuestos cumplieron satisfactoriamente con todos los criterios mencionados: CHEMBL4897703, CHEMBL4904813, CHEMBL4952336, CHEMBL4991715 y PERUNPDB149.

No obstante, el compuesto CHEMBL4759978 infringe uno de los criterios de leadlikeness, debido a que presenta un peso molecular inferior a 250 g/mol. El compuesto PERUNPDB037 presenta una alerta según Brenk, atribuida a la presencia de un grupo funcional capaz de actuar como aceptor de Michael, lo que podría inducir reacciones no deseadas, alterar funciones proteicas o generar toxicidad (102).

En el caso de PERUNPDB078, se detectaron alertas tanto en PAINS como en Brenk, relacionadas con la presencia del grupo catecol dentro de su estructura. Este grupo puede

inducir falsos positivos en el cribado virtual, además de ser altamente reactivo y potencialmente tóxico (103).

Por último, los compuestos PERUNPDB147 y PERUNPDB194 no cumplen con los criterios de leadlikeness. El primero, debido a un peso molecular inferior a 250 g/mol y un valor de XLOGP3 mayor a 3.5; el segundo, por presentar un peso molecular superior a 350 g/mol, más de siete enlaces rotables y un XLOGP3 también mayor a 3.5. En cuanto a la accesibilidad sintética, la mayoría de los compuestos analizados se encuentran en un rango de valores entre 2.9 y 4.07, clasificándolos como compuestos de síntesis sencilla a moderada.

Tabla 14. Propiedades toxicológicas y características estructurales de compuestos seleccionados mediante análisis de química medicinal para el tratamiento del dolor.

ID	Mutagénico	Tumorigénico	Irritante	Efectos sobre la reproducción	Funciones desagradables	PAINS Patrones	Índice de forma	Flexibilidad Molar	Complejidad Molecular
Nicotina	no	no	no	no	no	no	0.6	0.42	0.68
Vareniclina	no	no	no	no	no	no	0.5	0.05	0.75
CHEMBL4759978	no	no	no	no	no	no	0.5	0.41	0.67
CHEMBL4897703	no	no	no	no	no	no	0.58	0.41	0.83
CHEMBL4904813	no	no	no	no	no	no	0.58	0.41	0.76
CHEMBL4952336	no	no	no	no	no	no	0.57	0.33	0.81
CHEMBL4991715	no	no	no	no	no	no	0.52	0.38	0.88
PERUNPDB037	no	no	no	no	no	no	0.58	0.42	0.72
PERUNPDB078	no	no	no	no	no	Catechol_A	0.52	0.25	0.79
PERUNPDB147	no	no	no	no	no	no	0.73	0.65	0.53
PERUNPDB149	no	no	no	no	no	no	0.55	0.57	0.55
PERUNPDB194	no	no	no	no	no	no	0.89	0.52	0.46

Fuente: Elaboración Propia

Finalmente, en la tabla 14, los resultados obtenidos mediante el programa DataWarrior para los diez compuestos seleccionados incluyeron el análisis de diversos parámetros toxicológicos y

estructurales. Entre los aspectos evaluados se encuentran: mutagenicidad, tumorigenicidad, potencial irritante, efectos sobre la reproducción, así como propiedades estructurales como funciones indeseables, índice de forma, flexibilidad molecular y complejidad estructural.

Respecto a los parámetros toxicológicos, ninguno de los compuestos analizados mostró señales de alerta en cuanto a mutagenicidad, tumorigenicidad, irritabilidad ni efectos adversos sobre la reproducción, según los filtros aplicados en DataWarrior. Esto sugiere un perfil toxicológico preliminarmente favorable, lo que refuerza su potencial para avanzar a etapas más profundas del desarrollo farmacológico.

En cuanto a los parámetros estructurales, los compuestos presentaron índices de forma, flexibilidad y complejidad molecular dentro de los rangos aceptables, lo cual es positivo en términos de estabilidad estructural, facilidad de síntesis y comportamiento en medios biológicos. Estas propiedades también influyen directamente en la disponibilidad oral, biodisponibilidad y comportamiento farmacocinético de los compuestos.

Al integrar estos hallazgos con los obtenidos a través del análisis en SwissADME, se observa una fuerte coherencia entre la predicción de parámetros de drug-likeness, la ausencia de alertas PAINS o Brenk en la mayoría de los compuestos, y su adecuado perfil de farmacocinética y toxicidad. En conjunto, estos resultados respaldan la viabilidad de varios de los compuestos analizados como candidatos prometedores para el diseño racional de nuevos fármacos, particularmente en contextos donde se prioriza la baja toxicidad y la alta eficiencia estructural. Debido a todos los resultados obtenidos, los compuestos CHEMBL4759978 (derivado de la nicotina) y PERUNPDB037 (metabolito de la base de datos PeruNPDB), se podrían considerar como los mejores candidatos a fármacos en esta investigación. Ambos compuestos mostraron una alta afinidad de unión en el cribado virtual. En el análisis de Dinámica Molecular, presentaron buenos resultados en los parámetros de RMSD, RMSF, SASA y RG, en donde se reflejó una alta estabilidad unión con el nAChR. Además, en el Análisis de las interacciones

receptor–ligando, demostraron formar interacciones clave con los residuos considerados más relevantes con el receptor nAChR. Cabe destacar que el compuesto PERUNPDB037 logró formar uno de los mayores números de puentes de hidrógeno, lo cual respaldaría su alta estabilidad mostrada en la Dinámica Molecular. En cuanto a las propiedades ADMET, ambos compuestos mostraron buenos resultados. Aunque el compuesto PERUNPDB037 no tenga la capacidad a travesar la Barrera hematoencefálica (BHE), a diferencia del compuesto CHEMBL4759978, podría ser optimizado modificando su peso molecular o lipofilicidad, debido a que se considera una buena "cabeza de serie". Asimismo, no presentaron problemas en la inhibición del Citocromo P450, con la excepción de CHEMBL4759978 que inhibe un de sus isotipos.

Por último, ambos candidatos, cumplen con la mayoría de los criterios de química medicinal. Sin embargo, el compuesto PERUNPDB037 debería ser evaluado más profundamente en otros ensayos, debido a que se identificó una alerta de aceptor de Michael, que podría estar relacionado a una reactividad no deseada.

CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. PRIMERA. Se logró determinar y preparar la lista de metabolitos derivados de la nicotina, según el criterio de inclusión establecido, así como la lista de metabolitos de plantas peruanas pertenecientes a la base de datos PeruNPDB.
2. SEGUNDA. Se analizó la estructura y función del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$. Donde se pudo identificar que este receptor estaba compuesto por cinco subunidades proteicas, además de presentar dos subunidades alfa, las cuales brindan el sitio de unión farmacológico.
3. TERCERA. Se evaluó la afinidad de unión mediante cribado virtual de los compuestos derivados de la nicotina y de los metabolitos de plantas peruanas sobre el receptor nicotínico de acetilcolina. Como resultado, se identificaron 53 compuestos derivados de la nicotina y 46 metabolitos de plantas peruanas con una afinidad superior a la de la nicotina (-6.60 kcal/mol). De estos, los cinco compuestos con mayor afinidad del grupo de derivados de la nicotina CHEMBL4759978, CHEMBL4897703, CHEMBL4904813, CHEMBL4952336 y CHEMBL4991715, y del grupo de metabolitos de la base de datos PeruNPDB, los metabolitos Acido p-cumarilquínico (PERUNPDB037), Luteolina (PERUNPDB078), β -bisaboleno (PERUNPDB147), Acido 3-metil-5- (2,2,6-trimetil-6-hidroxiciclohexil) -pentanoico (PERUNPDB149) y n-bencil octadecanamida (PERUNPDB194) fueron seleccionados para los análisis posteriores.
4. CUARTA. Finalmente, se validó el mejor acoplamiento ligando-receptor mediante métodos de simulación computacional. Los ligandos Acido p-cumarilquínico (PERUNPDB037) y CHEMBL4759978 resultaron ser los compuestos que mejor estabilizaron al receptor nAChR, incluso superando a la nicotina, sino que también mostraron perfiles de RMSD consistentemente bajos, fluctuaciones residuales mínimas (RMSF), un área de superficie

accesible al solvente (SASA) estable y un radio de giro (R_g) prácticamente invariable a lo largo de toda la trayectoria. Además, la mayoría de los ligandos evaluados mostraron buenas propiedades ADMET.



Recomendaciones

Para optimizar la selección de compuestos dirigidos mediante dinámica molecular, es recomendable aplicar pruebas estadísticas a los resultados del virtual screening. Esto permitiría obtener una media más representativa y confiable, facilitando la identificación de los candidatos más prometedores. Dado que se trabaja con un sistema proteico complejo, se sugiere extender el tiempo de simulación. De este modo, se puede lograr una mejor comprensión del comportamiento de los derivados de la nicotina y de los metabolitos presentes en plantas peruanas, incluidos en la base de datos PeruNPDB. Como recomendación para validar de manera *in vitro* al ácido p-cumarilquínico, el cual fue elegido como el mejor resultado de la base de datos PeruNPDB, se podría recomendar primero obtener la muestra de granos de *Coffea arabica*, molerlos con ayuda de un mortero y tamizarlos con una malla de 2mm; a continuación, macerar 10 g de polvo en 50 mL de etanol:agua (50:50 v/v) durante siete días a temperatura ambiente agitando continuamente, filtrar el extracto y conservarlo a 4°C hasta su análisis químico (104). Posteriormente, debe caracterizarse cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y también por espectrometría de masas, debido a que son compuestos fenólicos, para verificar su pureza (104). En la fase *in vitro*, se podría preparar membranas de células HEK-293 transfectadas de forma estable con $\alpha 4\beta 2$ humano (HEK- $\alpha 4\beta 2$), para realizar ensayos de unión competitiva y determinar la afinidad de metabolito (105). Finalmente, se recomienda validar la actividad agonista mediante la expresión de las subunidades $\alpha 4\beta 2$ en ovocitos de *Xenopus* y medir las corrientes iónicas mediante el Registro electrofisiológico (105), comparando la respuesta del ácido p-cumarilquínico con la de un agonista de referencia como la acetilcolina o vareniclina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Mental disorders - fact sheets, 2025. Accessed: January 9, 2025.
2. World Health Organization. Schizophrenia - fact sheet, 2022. Accessed: January 9, 2025.
3. M Paz Castillo Alarcón, Marta Bellido, and Alberto Ventura. Revisión de tratamientos eficaces en la esquizofrenia. *Revista de enfermería y salud mental*, (5):15–21, 2016.
4. Rosa Isabel Figueroa Calderón and Estif Lenin Navarro Prada. Estudio de utilización de medicamentos antipsicóticos en combinación, para manejo de la esquizofrenia tipo paranoide en pacientes hombres del servicio de hospitalización de psiquiatría general del hospital nacional edgardo rebagliati martins. 2016.
5. Kazuhiro Tajima, Hernán Fernández, Juan J López-Ibor, José L Carrasco, and M Díaz-Marsá. Tratamientos para la esquizofrenia. revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Actas Esp Psiquiatr*, 37(6):330–42, 2009.
6. Edward R Lyon. A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications. *Psychiatric Services*, 50(10):1346–1350, 1999.
7. Luis Jiménez Treviño, M^a Teresa Bascarán Fernández, M^a PAZ GARCÍAPORTILLA GONZÁLEZ, Pilar Alejandra Sáiz Martínez, and MANUEL BOUSOÑO. La nicotina como droga. *Monografía Tabaco*, 16(suplemento 2):143, 2004.
8. Nicholas M Luscombe, Dov Greenbaum, and Mark Gerstein. What is bioinformatics? an introduction and overview. *Yearbook of medical informatics*, 10(01):83–100, 2001.
9. Y Alanen. La esquizofrenia. Sus orígenes y su tratamiento adaptado a las necesidades del paciente. Fundación para la Investigación y el tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis. Madrid, 2003.
10. Alan Breier, Judith L Schreiber, Janyce Dyer, and David Pickar. National institute of mental health longitudinal study of chronic schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Archives of general psychiatry*, 48(3):239–246, 1991.
11. Bernard A Fischer and Robert W Buchanan. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis. Waltham, MA: Wolters Kluwer, 2020.
12. Joseph T Coyle, Darrick Balu, Michael Benneyworth, Alo Basu, and Alexander Roseman. Beyond the dopamine receptor: novel therapeutic targets for treating schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(3):359–382, 2010.

13. K. Kraepelin. Diagnose und prognose der dementia praecox. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, 56:254–263, 1899.
14. E. Bleuler. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Deuticke, Leipzig, 1911.
15. Kurt Schneider. Clinical psychopathology. Grune & Stratton, 1959.
16. Assen Jablensky. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. Dialogues in clinical neuroscience, 12(3):271–287, 2010.
17. Behnaz Khavari and Murray J Cairns. Epigenomic dysregulation in schizophrenia: in search of disease etiology and biomarkers. Cells, 9(8):1837, 2020.
18. Areli Guadalupe Líceá Amador, Daniela Robles Saavedra, Catherine Xiadany Diaz Garfia, Jorge Juárez Chávez, et al. Trastorno psiquiátricoesquizofrenia. TEPEXI Boletín Científico de la Escuela Superior Tepeji del Río, 6(11):34–39, 2019.
19. Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas. Tropicales, organización panamericana de la salud, guía de práctica clínica: neumonía adquirida en la comunidad en niños. Lima: SPEIT, OPS, 2009.
20. Albert C Yang and Shih-Jen Tsai. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. International journal of molecular sciences, 18(8):1689, 2017.
21. Gary Remington and Shitij Kapur. and 5-ht. J Clin Psychiatry, 60(10):15–19, 1999.
22. Boris B Quednow, Mark A Geyer, and Adam L Halberstadt. Serotonin and schizophrenia. In Handbook of Behavioral Neuroscience, volume 21, pages 585– 620. Elsevier, 2010.
23. Randa Hilal-Dandan, Laurence L Brunton, and JR Blengio Pinto. Goodman & Gilman Manual de farmacología y terapéutica. McGraw-Hill Interamericana, 2015.
24. Nuri B Farber. The nmda receptor hypofunction model of psychosis. Annals of the New York Academy of Sciences, 1003(1):119–130, 2003.
25. Joseph T Coyle. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cellular and molecular neurobiology, 26:363–382, 2006.
26. Chantal Schlumberger, Daniela Schäfer, Caroline Barberi, Lorenzo Morè, Jens Nagel, Malgorzata Pietraszek, Werner J Schmidt, and Wojciech Danysz. Effects of a metabotropic glutamate receptor group ii agonist ly354740 in animal models of positive schizophrenia symptoms and cognition. Behavioural pharmacology, 20(1):56–66, 2009.
27. Chantal Schlumberger, Małgorzata Pietraszek, Andreas Gravius, Kai-Uwe Klein, Sergio Greco, Lorenzo Morè, and Wojciech Danysz. Comparison of the mglu5 receptor positive allosteric modulator adx47273 and the mglu2/3 receptor agonist ly354740 in

- tests for antipsychotic-like activity. *European journal of pharmacology*, 623(1-3):73–83, 2009.
28. Roger D Traub, Mark O Cunningham, T Gloveli, Fiona EN LeBeau, A Bibbig, EH Buhl, and MA196924 Whittington. Gaba-enhanced collective behavior in neuronal axons underlies persistent gamma-frequency oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(19):11047–11052, 2003.
 29. Miles A Whittington and Roger D Traub. Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations in vitro. *Trends in neurosciences*, 26(12):676–682, 2003.
 30. Michaela Jansen. An in-depth structural view of a gabaa brain receptor, 2019.
 31. Alvin V Terry Jr and Patrick M Callahan. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors as therapeutic targets in schizophrenia: Update on animal and clinical studies and strategies for the future. *Neuropharmacology*, 170:108053, 2020.
 32. Robert D Cole and Vinay Parikh. Nicotine dependence in schizophrenia: contributions of nicotinic acetylcholine receptors. In *Neuroscience of nicotine*, pages 135–143. Elsevier, 2019.
 33. John M Kane. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46(10):1396–1408, 1999.
 34. Ann Olincy and Robert Freedman. Nicotinic mechanisms in the treatment of psychotic disorders: a focus on the $\alpha 7$ nicotinic receptor. *Novel Antischizophrenia Treatments*, pages 211–232, 2012.
 35. Richard J Radek, Kathy L Kohlhaas, Lynne E Rueter, and Eric G Mohler. Treating the cognitive deficits of schizophrenia with alpha4beta2 neuronal nicotinic receptor agonists. *Current pharmaceutical design*, 16(3):309–322, 2010.
 36. Thomas RE Barnes, Richard Drake, Carol Paton, Stephen J Cooper, Bill Deakin, I Nicol Ferrier, Catherine J Gregory, Peter M Haddad, Oliver D Howes, Ian Jones, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the british association for psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 34(1):3–78, 2020.
 37. JE Tonder and PH Olesen. Agonists at the a4b2 nicotinic acetylcholine receptors relationships and molecular modelling. *Current medicinal chemistry*, 8(6):651– 674, 2001.
 38. Dariusz Pogocki, Tomasz Ruman, Magdalena Danilczuk, Marek Danilczuk, Monika Celuch, and Elżbieta Wałajtyś-Rode. Application of nicotine enantiomers, derivatives

- and analogues in therapy of neurodegenerative disorders. *European journal of pharmacology*, 563(1-3):18–39, 2007.
39. Yoan Brissonnet, Romulo Araoz, Rui Sousa, Lucie Percevault, Sami Brument, David Deniaud, Denis Servent, Jean-Yves Le Questel, Jacques Lebreton, and Sebastien G Gouin. Di- and heptavalent nicotinic analogues to interfere with $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(5):700–707, 2019.
 40. William Kem, Ferenc Soti, Kristin Wildeboer, Susan LeFrancois, Kelly MacDougall, Dong-Qing Wei, Kuo-Chen Chou, and Hugo R Arias. The nemertine toxin anabaseine and its derivative dmxba (gts-21): Chemical and pharmacological properties. *Marine Drugs*, 4(3):255–273, 2006.
 41. Mayra Alejandra Santillán-Urquiza, Maribel Herrera-Ruiz, Alejandro Zamilpa, Enrique Jiménez-Ferrer, Rubén Román-Ramos, Elian Yuritzí Alegría-Herrera, and Jaime Tortoriello. Galphimia glauca and natural galphimines block schizophrenia-like symptoms induced with apomorphine and mk-801 in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019(1):8404258, 2019.
 42. Shikha Gupta, Vinay Kumar Khanna, Anupam Maurya, Dnyaneshwar Umrao Bawankule, Rajendra Kumar Shukla, Anirban Pal, and Santosh Kumar Srivastava. Bioactivity guided isolation of antipsychotic constituents from the leaves of rauwolfia tetraphylla l. *Fitoterapia*, 83(6):1092–1099, 2012.
 43. Rajiv Jash and K Appana Chowdary. Ethanolic extracts of alstonia scholaris and bacopa monniera possess neuroleptic activity due to anti-dopaminergic effect. *Pharmacognosy research*, 6(1):46, 2014.
 44. Vibhor Kumar Jain, Abhilasha Shete, et al. Antipsychotic activity of aqueous ethanolic extract of tinospora cordifolia in amphetamine challenged mice model. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 1(1):30–33, 2010.
 45. David J. Newman and Gordon M. Cragg. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3):770–803, 2020. PMID: 32162523.
 46. Giorgia Tresca, Olivia Marcus, and Matteo Politi. Evaluating herbal medicine preparation from a traditional perspective: insights from an ethnopharmaceutical survey in the peruvian amazon. *Anthropology Medicine*, 27:1–17, 01 2020.
 47. Neal L Benowitz. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *New England journal of medicine*, 319(20):1318–1330, 1988.

48. E Pozuelos, E Martinena, I Monago, I Viejo, and T Pérez. Farmacología de la nicotina. *Medicina Integral*, mayo, 9(35):409–417, 2000.
49. Morten Grupe, Morten Grunnet, Jesper Frank Bastlund, and Anders A Jensen. Targeting $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors in central nervous system disorders: perspectives on positive allosteric modulation as a therapeutic approach. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 116(3):187–200, 2015.
50. María Liliana Franco, Juan Fernando Cediél, and César Payán. Breve historia de la bioinformática. *Colombia Médica*, 39(1):117–120, 2008.
51. Ana M^a Lago-Sampedro and Eva García-Escobar. Importancia de la bioinformática en la medicina actual. ¿ es realmente necesaria la bioinformática en la práctica clínica? *Nutrición Hospitalaria*, 39(3):487–488, 2022. [
52. Eric W Sayers, Richa Agarwala, Evan E Bolton, J Rodney Brister, Kathi Canese, Karen Clark, Ryan Connor, Nicolas Fiorini, Kathryn Funk, Timothy Hefferon, et al. Database resources of the national center for biotechnology information. *Nucleic acids research*, 47(Database issue):D23, 2019.
53. Haruna L Barazorda-Ccahuana, Lena Gálvez Ranilla, Mayron Antonio CandíaPuma, Eymi Gladys Cárcamo-Rodríguez, Angela Emperatriz Centeno-Lopez, Gonzalo Davila-Del-Carpio, José L Medina-Franco, and Miguel Angel ChávezFumagalli. Perunpdb: The peruvian natural products database for in silico drug screening. *Scientific Reports*, 13(1):7577, 2023.
54. Garrett M Morris and Marguerita Lim-Wilby. Molecular docking. *Molecular modeling of proteins*, pages 365–382, 2008.
55. JM Sánchez-Montero. Molecular modeling methodologies in the design, synthesis and rational explanation of results. In *ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA*, volume 82, pages 168–184, 2016.
56. Victor T Sabe, Thandokuhle Ntombela, Lindiwe A Jhamba, Glenn EM Maguire, Thavendran Govender, Tricia Naicker, and Hendrik G Kruger. Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 224:113705, 2021.
57. Fernando D Prieto-Martínez and José L Medina-Franco. Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *TIP Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 21(2):124–134, 2019.

58. José L Medina-Franco, Eli Fernández-de Gortari, and J Jesús Naveja. Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación química*, 26(3):180– 186, 2015.
59. J. Vrbanac and R. Slauter. Chapter 3 - adme in drug discovery. In Ali Said Faqi, editor, *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development (Second Edition)*, pages 39–67. Academic Press, Boston, second edition edition, 2017.
60. Avogadro Development Team. Avogadro: Open-source molecular builder and visualization tool. <https://avogadro.cc/credits/>, 2025. Accessed: 2025-01- 16.
61. PyRx Development Team. Pyrx: Virtual screening tool. <https://pyrx.sourceforge.io/>, 2025. Accessed: 2025-01-16.
62. Eric F Pettersen, Thomas D Goddard, Conrad C Huang, Gregory S Couch, Daniel M Greenblatt, Elaine C Meng, and Thomas E Ferrin. Ucsf chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*, 25(13):1605–1612, 2004.
63. Herman JC Berendsen, David van der Spoel, and Rudi van Drunen. Gromacs: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer physics communications*, 91(1-3):43–56, 1995.
64. Mark James Abraham, Teemu Murtola, Roland Schulz, Szilárd Páll, Jeremy C Smith, Berk Hess, and Erik Lindahl. Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, 1:19–25, 2015.
65. Jeff Racine. gnuplot 4.0: a portable interactive plotting utility, 2006.
66. Roman A Laskowski and Mark B Swindells. Ligplot+: multiple ligand–protein interaction diagrams for drug discovery, 2011.
67. Edgar López-López, J Jesús Naveja, and José L Medina-Franco. Datawarrior: An evaluation of the open-source drug discovery tool. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14(4):335–341, 2019.
68. Anna Gaulton, Anne Hersey, Michał Nowotka, A Patricia Bento, Jon Chambers, David Mendez, Prudence Mutowo, Francis Atkinson, Louisa J Bellis, Elena Cibrián-Uhalte, et al. The chembl database in 2017. *Nucleic acids research*, 45(D1):D945–D954, 2017.
69. Katrin Schöning-Stierand, Konrad Diedrich, Rainer Fährrolfes, Florian Flachsenberg, Agnes Meyder, Eva Nittinger, Ruben Steinegger, and Matthias Rarey. Proteins plus: interactive analysis of protein–ligand binding interfaces. *Nucleic acids research*, 48(W1):W48–W53, 2020.

70. Andrea Volkamer, Axel Griewel, Thomas Grombacher, and Matthias Rarey. Analyzing the topology of active sites: on the prediction of pockets and subpockets. *Journal of chemical information and modeling*, 50(11):2041–2052, 2010.
71. Brookhaven Protein Data Bank. National center of biotechnology information (ncbi). National Library of Medicine, NIH, Bethesda, MD, 1994.
72. Antoine Daina, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. Swissadme: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1):42717, 2017.
73. Christopher M Baker, Victor M Anisimov, and Alexander D MacKerell Jr. Development of charmm polarizable force field for nucleic acid bases based on the classical drude oscillator model. *The journal of physical chemistry B*, 115(3):580–596, 2010.
74. Florian Kiefer, Konstantin Arnold, Michael Künzli, Lorenza Bordoli, and Torsten Schwede. The swiss-model repository and associated resources. *Nucleic acids research*, 37(suppl_1):D387–D392, 2009.
75. Markus Wiederstein and Manfred J Sippl. Prosa-web: interactive web service for the recognition of errors in three-dimensional structures of proteins. *Nucleic acids research*, 35(suppl_2):W407–W410, 2007.
76. Rilei Yu, Han-Shen Tae, Qingliang Xu, David J Craik, David J Adams, Tao Jiang, and Quentin Kaas. Molecular dynamics simulations of dihydro- β -erythroidine bound to the human $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor. *British journal of pharmacology*, 176(15):2750–2763, 2019.
77. Aida I Sacaan, Richard T Reid, Emily M Santori, Pamala Adams, Lucia D Correa, Lorrence S Mahaffy, Leo Bleicher, Nicholas DP Cosford, Kenneth A Stauderman, Ian A McDonald, et al. Pharmacological characterization of sib1765f: a novel cholinergic ion channel agonist. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 280(1):373–383, 1997.
78. SP Arneric, M Williams, MW Holladay, JT Wasicak, D Donnelly-Roberts, DJ Anderson, P Pavlik, YC Martin, DS Garvey, JP Sullivan, et al. Abt—418, a novel nicotinic agonist. In *International Symposium on Nicotine: The Effects of Nicotine on Biological Systems II: Satellite Symposium of the XIIth International Congress of Pharmacology*, Montreal, Canada, July 21–24, 1994. The Abstracts, pages 29–31. Springer, 1994.

79. Sunday Oritsetimenyin Otimenyin and Lydia Doosuur Ior. Medicinal plants used in the management of psychosis. In *Complementary Therapies*. IntechOpen, 2021.
80. Noah A Omeiza, Adewale G Bakre, Halimat A Abdulrahim, Happy Isibor, Precious U Ezurike, Abimbola A Sowunmi, Benneth Ben-Azu, and Adegbuyi O Aderibigbe. Pretreatment with *carpolobia lutea* ethanol extract prevents schizophrenia-like behavior in mice models of psychosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 295:115432, 2022.
81. Monu Yadav, Deepak Kumar Jindal, Mamta Sachdeva Dhingra, Anil Kumar, Milind Parle, and Sameer Dhingra. Protective effect of gallic acid in experimental model of ketamine-induced psychosis: possible behaviour, biochemical, neurochemical and cellular alterations. *Inflammopharmacology*, 26:413–424, 2018.
82. In-Won Chung, Nicholas A. Moore, Won-Keun Oh, Michael F. O'Neill, Jong-Seog Ahn, Joo-Bae Park, Ung Gu Kang, and Yong Sik Kim. Behavioural pharmacology of polygalasaponins indicates potential antipsychotic efficacy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(1-2):191–195, 2002.
83. Somnath Mukherjee, Satchal K Erramilli, Mark Ammirati, Frances JD Alvarez, Kimberly F Fennell, Michael D Purdy, Blazej M Skrobek, Katarzyna Radziwon, John Coukos, Yanyong Kang, et al. Synthetic antibodies against bril as universal fiducial marks for single- particle cryoem structure determination of membrane proteins. *Nature communications*, 11(1):1598, 2020.
84. Manfred J Sippl. Recognition of errors in three-dimensional structures of proteins. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 17(4):355–362, 1993.
85. Sargis Dallakyan and Arthur J Olson. Small-molecule library screening by docking with pyrx. In *Chemical biology: methods and protocols*, pages 243–250. Springer, 2014.
86. Mirko Moroni and Isabel Bermudez. Stoichiometry and pharmacology of two human $[\alpha] 4 [\beta] 2$ nicotinic receptor types. *Journal of Molecular Neuroscience*, 30(1-2):95, 2006.
87. Jérôme Graton, Michel Berthelot, Jean-François Gal, Christian Laurence, Jacques Lebreton, Jean-Yves Le Questel, Pierre-Charles Maria, and Richard Robins. The nicotinic pharmacophore: Thermodynamics of the hydrogenbonding complexation of nicotine, nornicotine, and models. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(21):8208–8221, 2003. PMID: 14535805.
88. Benigna M Tincusi, Ignacio A Jiménez, Isabel L Bazzocchi, Laila M Moujir, Zulma A Mamani, José P Barroso, Angel G Ravelo, and Basilio V Hernandez. Antimicrobial

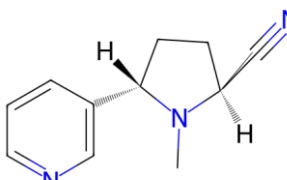
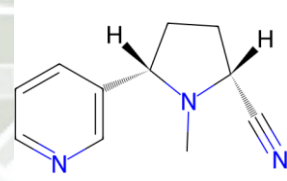
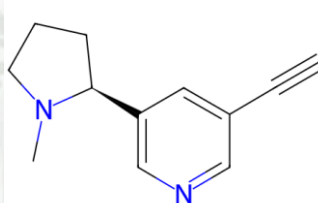
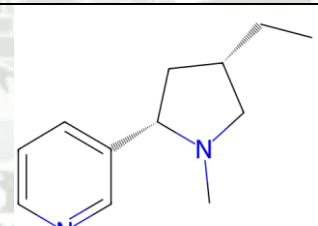
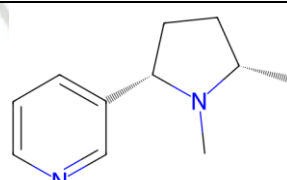
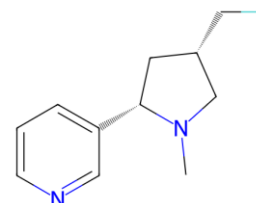
- terpenoids from the oleoresin of the peruvian medicinal plant *copaifera paupera*. *Planta medica*, 68(09):808–812, 2002.
89. Jin-jin Chen, Qing-sheng Zhao, Yi-lan Liu, Peng-fei Gong, Li-li Cao, Xiao-dong Wang, and Bing Zhao. Macamides present in the commercial maca (*lepidium meyenii*) products and the macamide biosynthesis affected by postharvest conditions. *International Journal of Food Properties*, 20(12):3112–3123, 2017.
 90. Olga Lock, Eleucy Perez, Martha Villar, Diana Flores, and Rosario Rojas. Bioactive compounds from plants used in peruvian traditional medicine. *Nat Prod Commun*, 11(3):315–37, 2016.
 91. William J Egan, Kenneth M Merz, and John J Baldwin. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *Journal of medicinal chemistry*, 43(21):3867–3877, 2000.
 92. Floriane Montanari and Gerhard F Ecker. Prediction of drug–abc-transporter interaction—recent advances and future challenges. *Advanced drug delivery reviews*, 86:17–26, 2015.
 93. Manthena VS Varma, Yasvanth Ashokraj, Chinmoy S Dey, and Ramesh Panchagnula. P-glycoprotein inhibitors and their screening: a perspective from bioavailability enhancement. *Pharmacological research*, 48(4):347–359, 2003.
 94. Paul F Hollenberg. Characteristics and common properties of inhibitors, inducers, and activators of cyp enzymes. *Drug metabolism reviews*, 34(1-2):17–35, 2002.
 95. Christopher A Lipinski, Franco Lombardo, Beryl W Dominy, and Paul J Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. pii of original article: S0169-409x(96)00423-1. the article was originally published in *advanced drug delivery reviews* 23 (1997) 3–25.1. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1):3–26, 2001. Special issue dedicated to Dr. Eric Tomlinson, *Advanced Drug Delivery Reviews*, A Selection of the Most Highly Cited Articles, 1991-1998.
 96. Arup K Ghose, Vellarkad N Viswanadhan, and John J Wendoloski. A knowledgebased approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. a qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of combinatorial chemistry*, 1(1):55–68, 1999.
 97. Daniel F Veber, Stephen R Johnson, Hung-Yuan Cheng, Brian R Smith, Keith W Ward, and Kenneth D Kopple. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12):2615–2623, 2002.

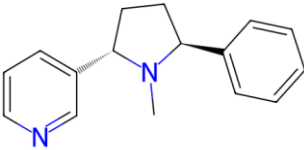
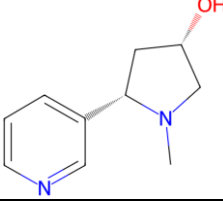
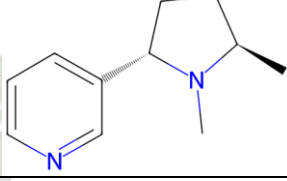
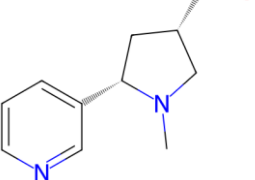
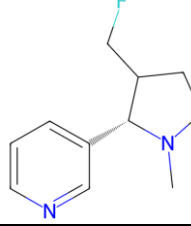
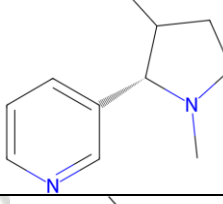
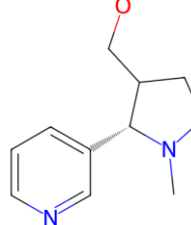
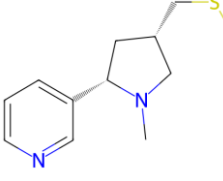
98. Jonathan B Baell and Georgina A Holloway. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (pains) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. *Journal of medicinal chemistry*, 53(7):2719–2740, 2010.
99. Ruth Brenk, Alessandro Schipani, Daniel James, Agata Krasowski, Ian Hugh Gilbert, Julie Frearson, and Paul Graham Wyatt. Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 3(3):435–444, 2008.
100. Simon J Teague, Andrew M Davis, Paul D Leeson, and Tudor Oprea. The design of leadlike combinatorial libraries. *Angewandte Chemie International Edition*, 38(24):3743–3748, 1999.
101. Peter Ertl and Ansgar Schuffenhauer. Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *Journal of cheminformatics*, 1:1–11, 2009.
102. Song-Ting Liang, Chu Chen, Rui-Xin Chen, Rui Li, Wen-Li Chen, Gui-Hua Jiang, and Lei-Lei Du. Michael acceptor molecules in natural products and their mechanism of action. *Frontiers in Pharmacology*, 13:1033003, 2022.
103. Nina Schweigert, Alexander JB Zehnder, and Rik IL Eggen. Chemical properties of catechols and their molecular modes of toxic action in cells, from microorganisms to mammals: minireview. *Environmental microbiology*, 3(2):81–91, 2001.
104. Debasis Bagchi, Hiroyoshi Moriyama, and Anand Swaroop. *Green coffee bean extract in human health*. CRC Press, 2016.
105. Oxana Babova, Andrea Occhipinti, and Massimo E. Maffei. Chemical partitioning and antioxidant capacity of green coffee (*coffea arabica* and *coffea canephora*) of different geographical origin. *Phytochemistry*, 123:33–39, 2016.

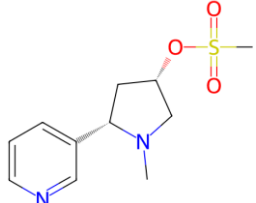
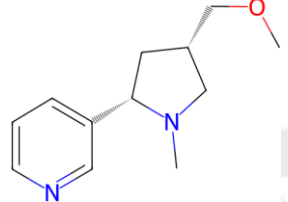
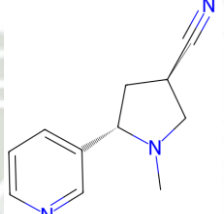
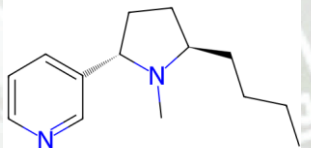
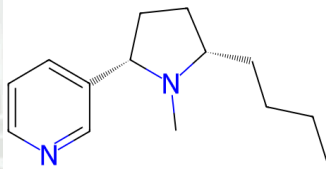
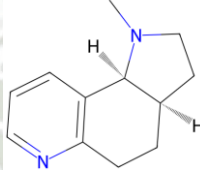
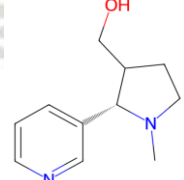
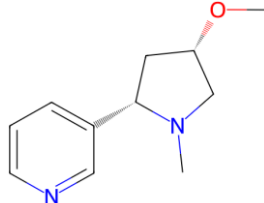
ANEXOS

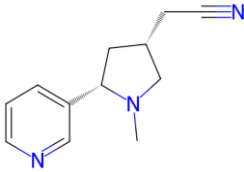
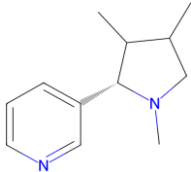
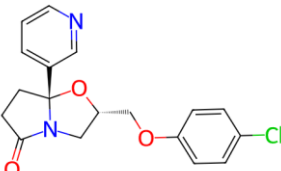
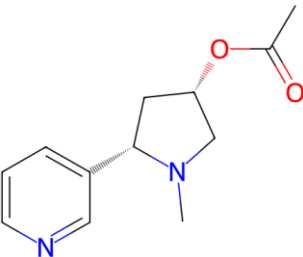
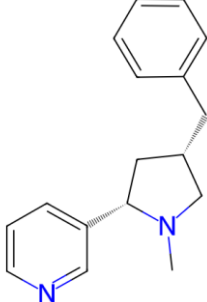
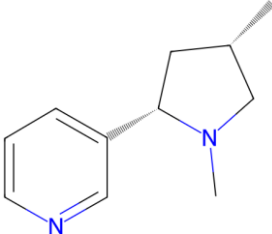
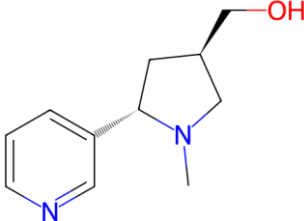
ANEXO 1. LISTA DE COMPUESTOS DERIVADOS DE LA
NICOTINA

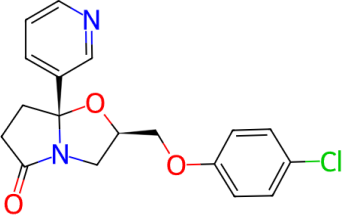
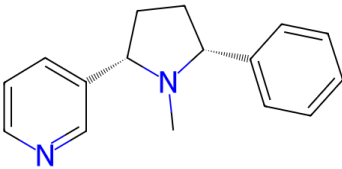
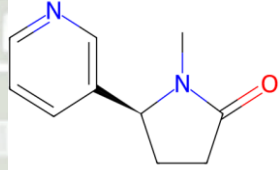
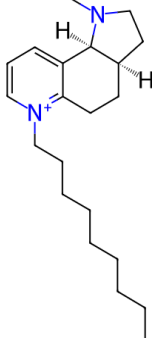
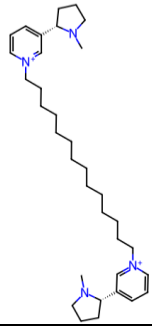
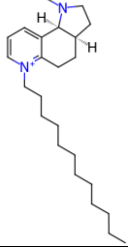
Tabla A.1: Compuestos derivados de la nicotina

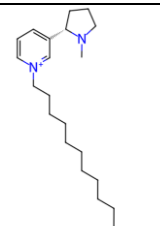
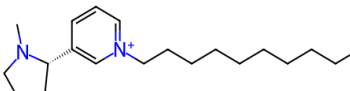
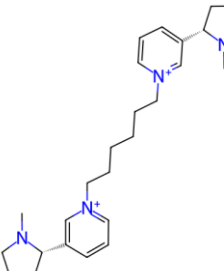
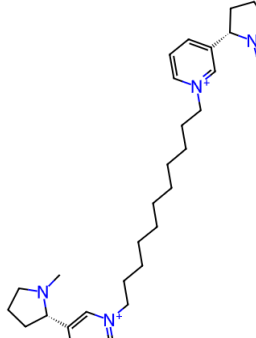
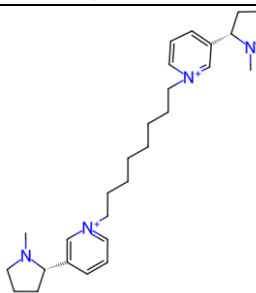
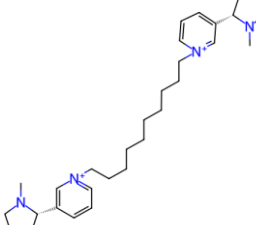
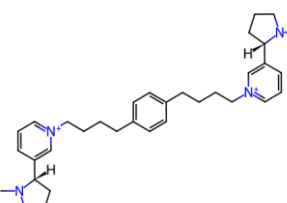
N°	Código	Estructura en 2D
01	CHEMBL81899	
02	CHEMBL84210	
03	CHEMBL111659	
04	CHEMBL115793	
05	CHEMBL116645	
06	CHEMBL116706	

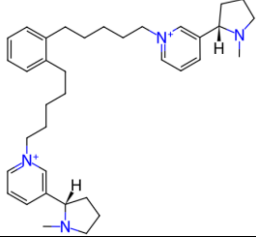
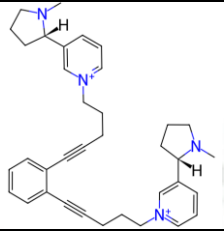
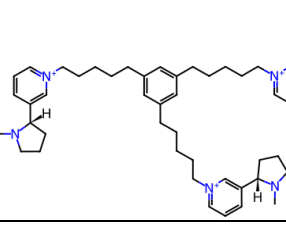
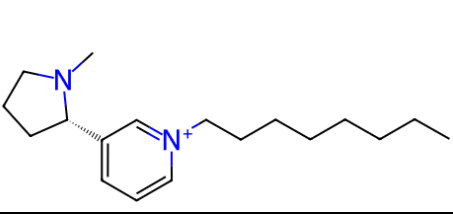
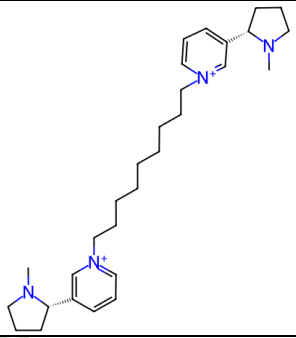
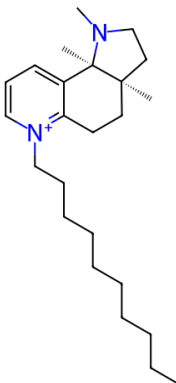
N°	Código	Estructura en 2D
07	CHEMBL116998	
08	CHEMBL117339	
09	CHEMBL118038	
10	CHEMBL118849	
11	CHEMBL119016	
12	CHEMBL119019	
13	CHEMBL119020	
14	CHEMBL119144	

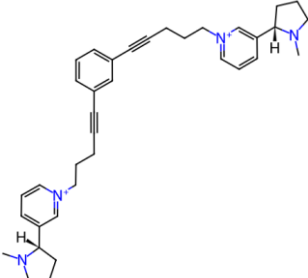
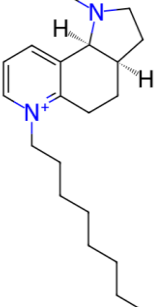
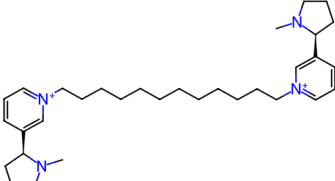
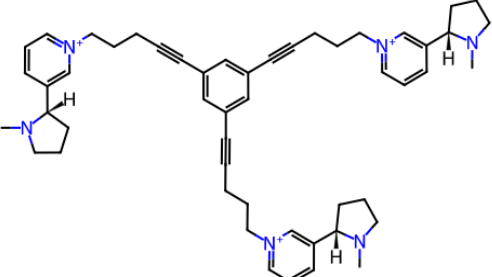
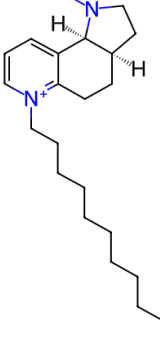
N°	Código	Estructura en 2D
15	CHEMBL119186	
16	CHEMBL119227	
17	CHEMBL119352	
18	CHEMBL119574	
19	CHEMBL119581	
20	CHEMBL281410	
21	CHEMBL325426	
22	CHEMBL326597	

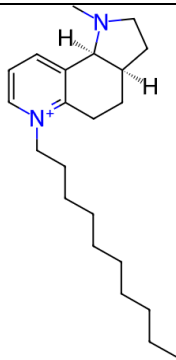
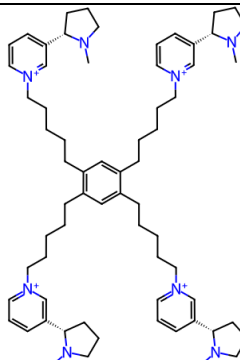
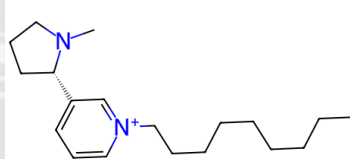
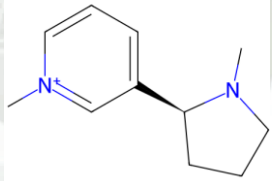
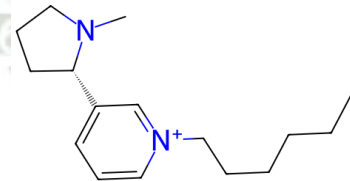
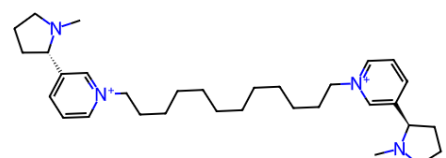
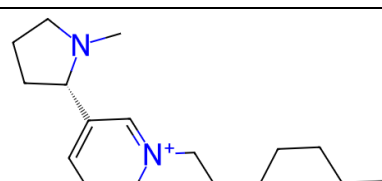
N°	Código	Estructura en 2D
23	CHEMBL334001	
24	CHEMBL334222	
25	CHEMBL343159	
26	CHEMBL419230	
27	CHEMBL420694	
28	CHEMBL432837	
29	CHEMBL434607	

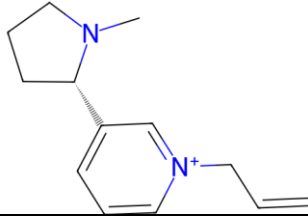
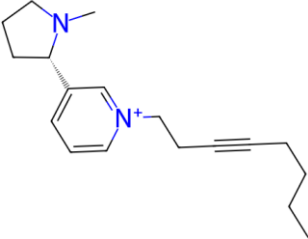
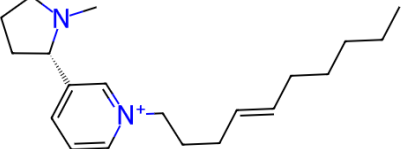
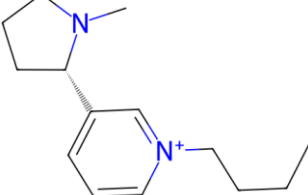
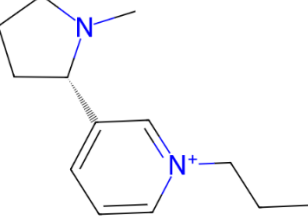
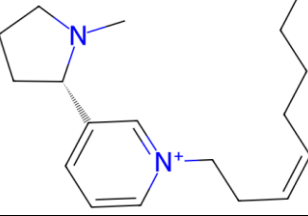
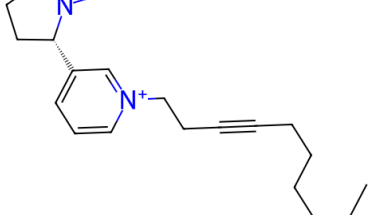
N°	Código	Estructura en 2D
30	CHEMBL442410	
31	CHEMBL443018	
32	CHEMBL578211	
33	CHEMBL1179016	
34	CHEMBL1179025	
35	CHEMBL1179033	

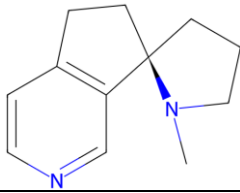
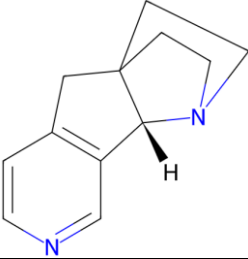
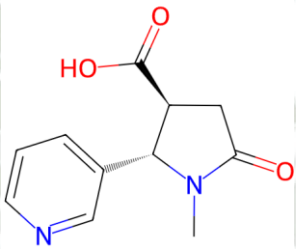
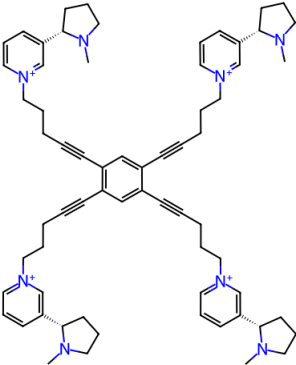
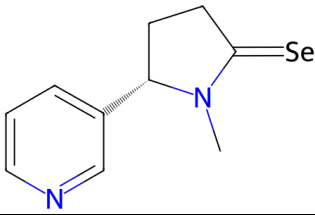
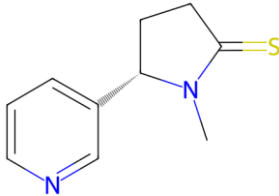
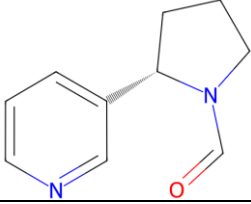
N°	Código	Estructura en 2D
36	CHEMBL1179038	
37	CHEMBL1179042	
38	CHEMBL1179917	
39	CHEMBL1179942	
40	CHEMBL1179945	
41	CHEMBL1179963	
42	CHEMBL1182422	

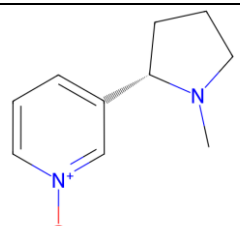
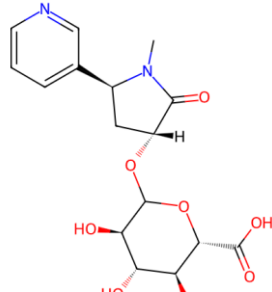
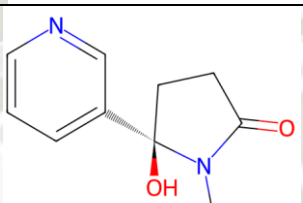
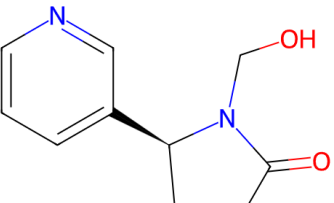
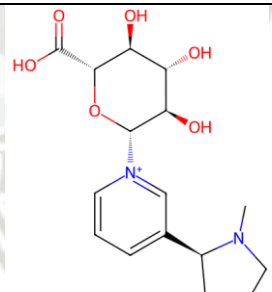
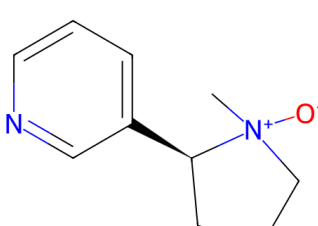
N°	Código	Estructura en 2D
43	CHEMBL1182431	
44	CHEMBL1182432	
45	CHEMBL1182507	
46	CHEMBL1183372	
47	CHEMBL1183837	
48	CHEMBL1183842	

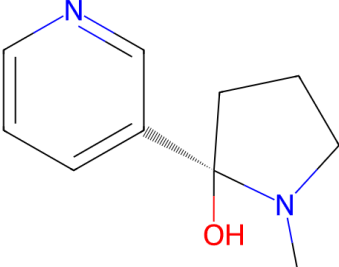
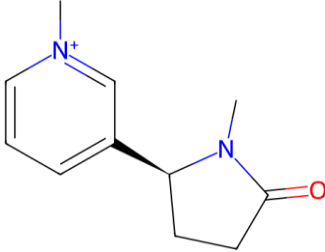
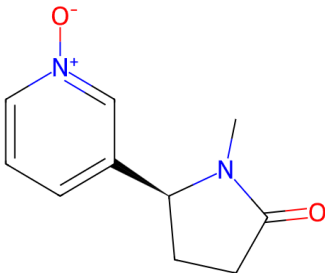
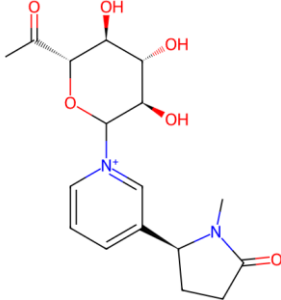
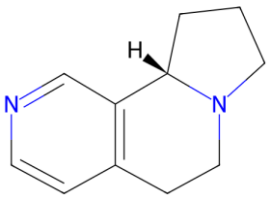
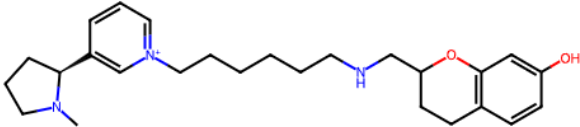
N°	Código	Estructura en 2D
49	CHEMBL1185135	
50	CHEMBL1185506	
51	CHEMBL1185546	
52	CHEMBL1185865	
53	CHEMBL1185915	

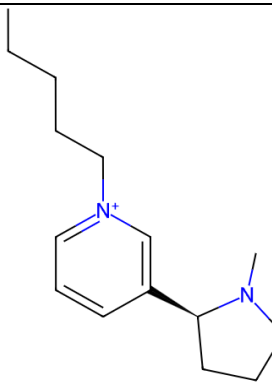
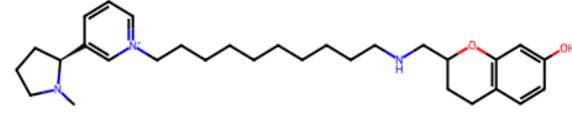
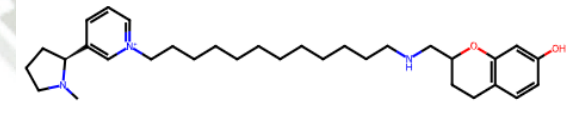
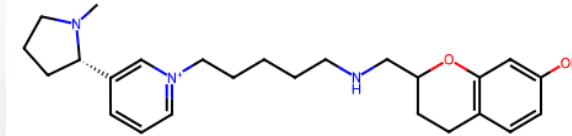
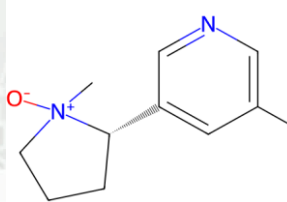
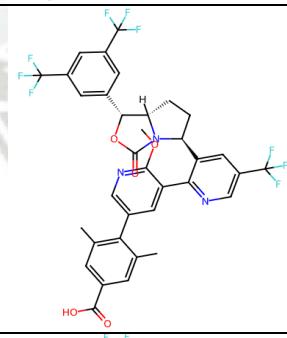
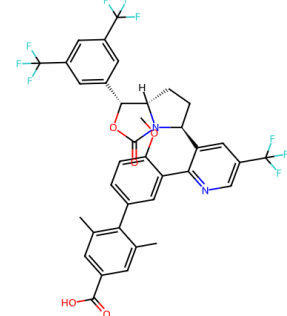
N°	Código	Estructura en 2D
54	CHEMBL1185930	
55	CHEMBL1186094	
56	CHEMBL1189396	
57	CHEMBL1190855	
58	CHEMBL1194306	
59	CHEMBL1194341	
60	CHEMBL1196877	

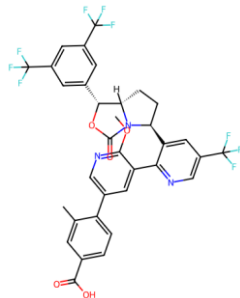
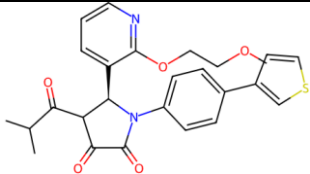
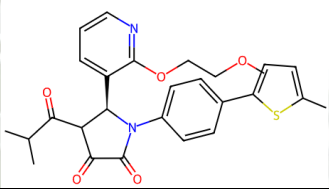
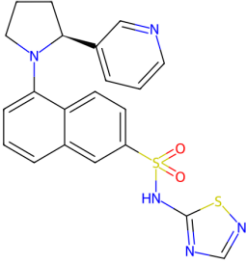
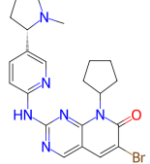
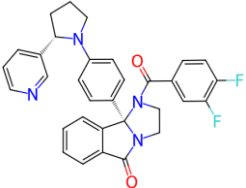
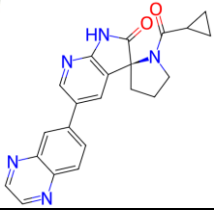
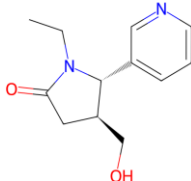
N°	Código	Estructura en 2D
61	CHEMBL1196878	
62	CHEMBL1197029	
63	CHEMBL1197030	
64	CHEMBL1197114	
65	CHEMBL1197124	
66	CHEMBL1197132	
67	CHEMBL1197164	

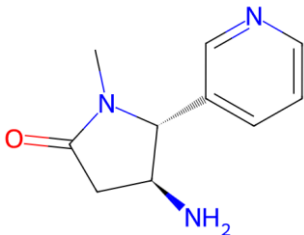
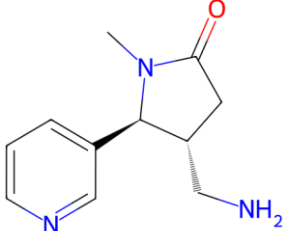
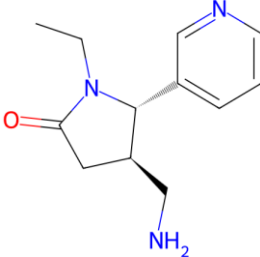
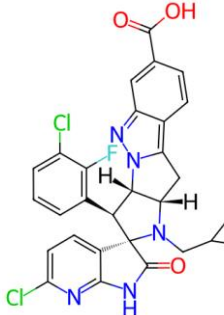
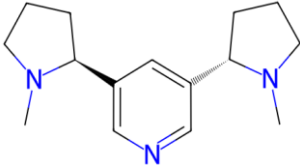
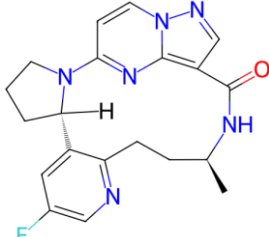
N°	Código	Estructura en 2D
76	CHEMBL2112670	
77	CHEMBL2112676	
78	CHEMBL2165407	
79	CHEMBL2368834	
80	CHEMBL3114542	
81	CHEMBL3114543	
82	CHEMBL3126024	

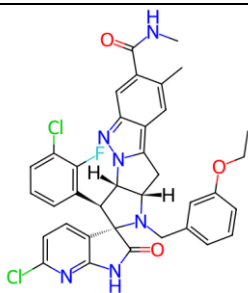
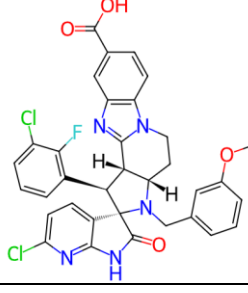
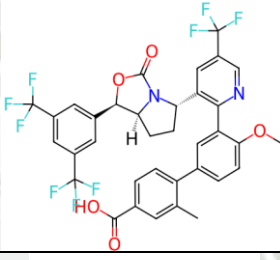
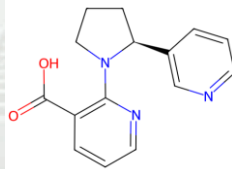
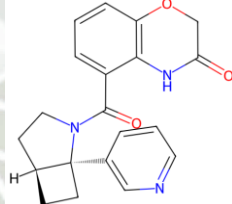
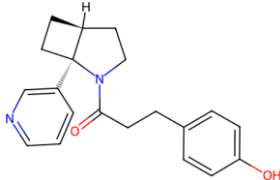
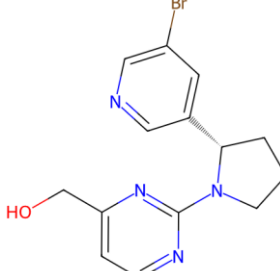
N°	Código	Estructura en 2D
83	CHEMBL3126025	
84	CHEMBL3544598	
85	CHEMBL3544599	
86	CHEMBL3544621	
87	CHEMBL3544704	
88	CHEMBL3544718	

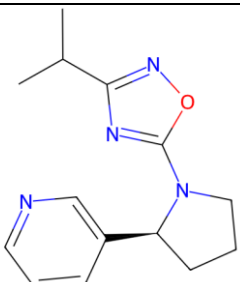
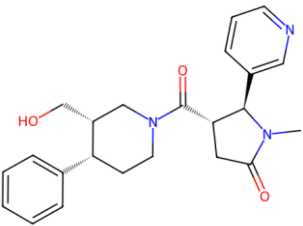
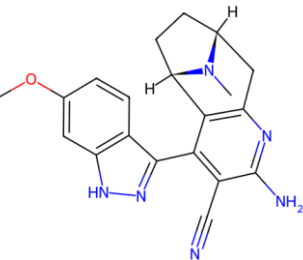
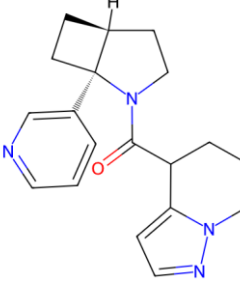
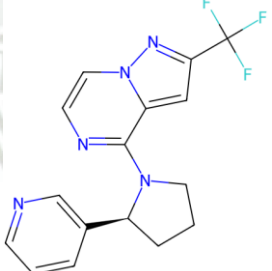

N°	Código	Estructura en 2D
89	CHEMBL3544720	
90	CHEMBL3544791	
91	CHEMBL3544793	
92	CHEMBL3559662	
93	CHEMBL3578316	
94	CHEMBL3614072	

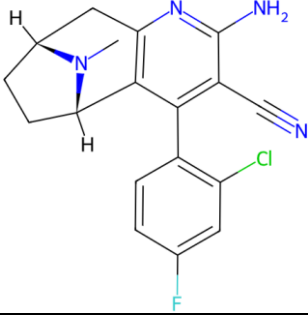
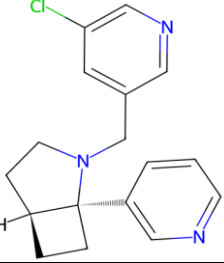
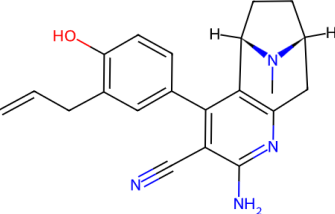
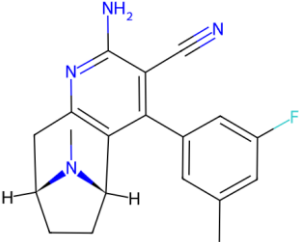
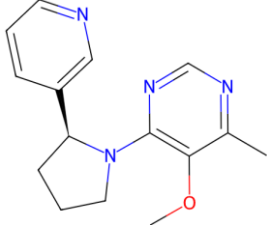
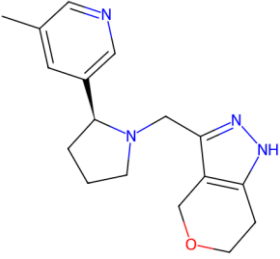
N°	Código	Estructura en 2D
95	CHEMBL3614075	
96	CHEMBL3614076	
97	CHEMBL3614077	
98	CHEMBL3614081	
99	CHEMBL3640778	
100	CHEMBL3657533	
101	CHEMBL3657535	

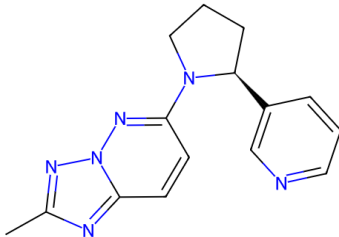
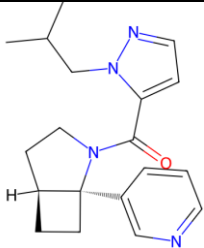
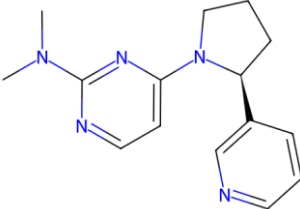
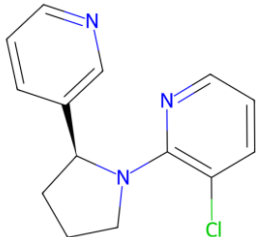
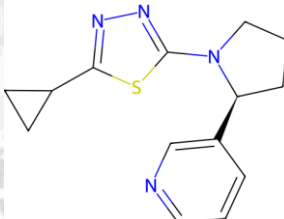
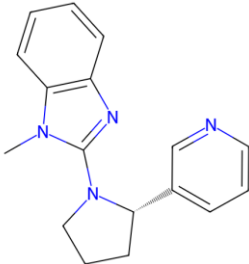
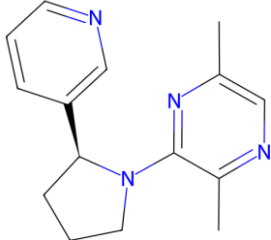
N°	Código	Estructura en 2D
102	CHEMBL3657536	
103	CHEMBL3674905	
104	CHEMBL3679738	
105	CHEMBL3692144	
106	CHEMBL3990288	
107	CHEMBL4100810	
108	CHEMBL4474516	
109	CHEMBL4559268	

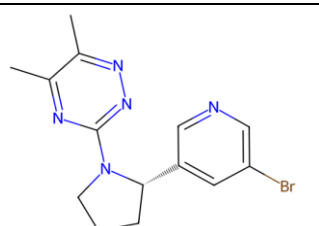
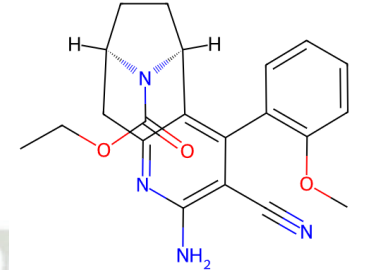
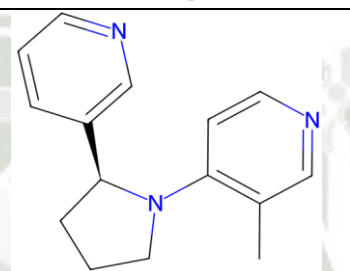
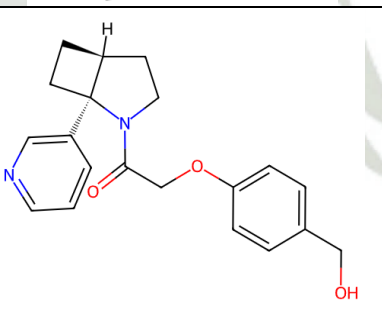
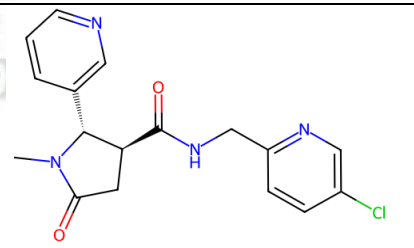
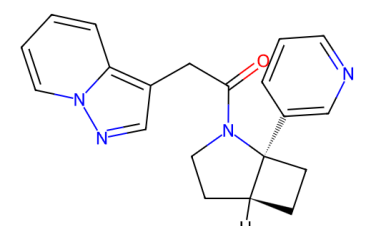
N°	Código	Estructura en 2D
110	CHEMBL4573238	
111	CHEMBL4576427	
112	CHEMBL4582984	
113	CHEMBL4742864	
114	CHEMBL4759978	
115	CHEMBL4761560	

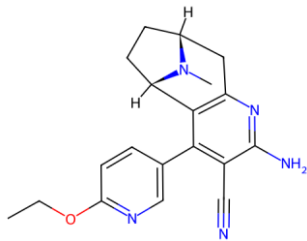
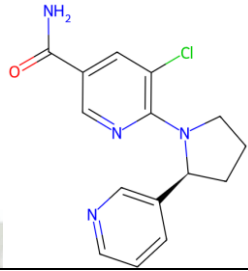
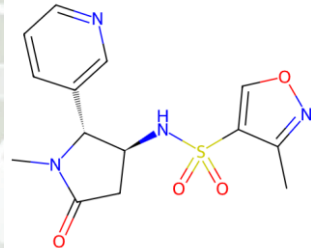
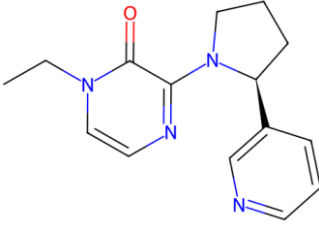
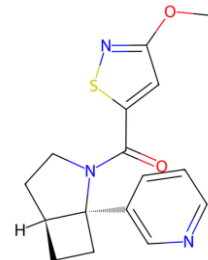
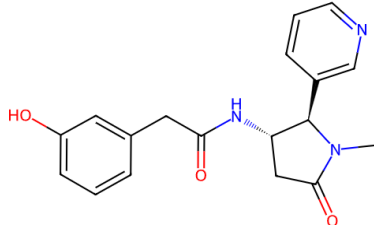
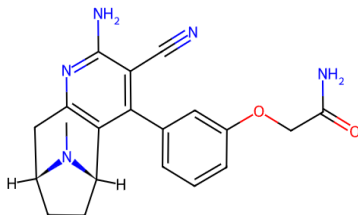
N°	Código	Estructura en 2D
116	CHEMBL4761571	
117	CHEMBL4779757	
118	CHEMBL4865918	
119	CHEMBL4889941	
120	CHEMBL4893185	
121	CHEMBL4897703	
122	CHEMBL4903096	

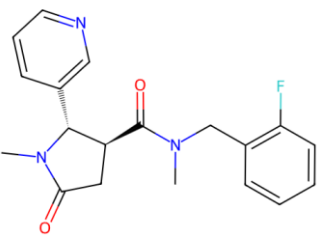
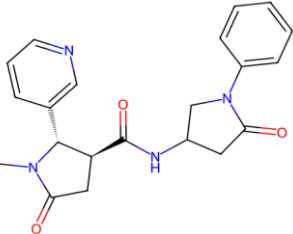
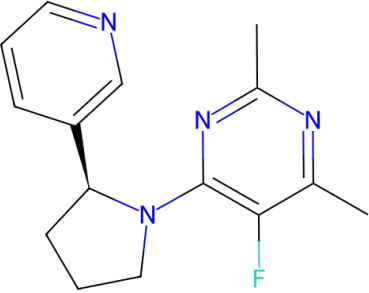
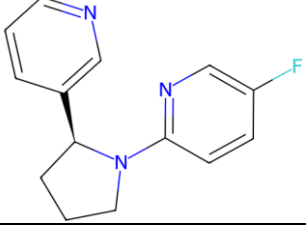
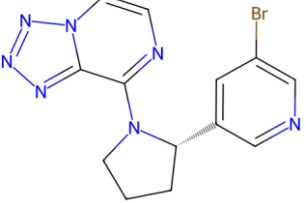
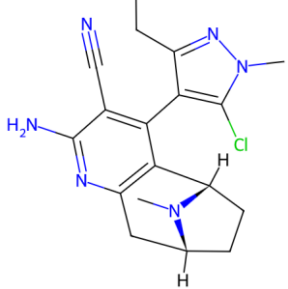
N°	Código	Estructura en 2D
123	CHEMBL4904813	
124	CHEMBL4908605	
125	CHEMBL4921415	
126	CHEMBL4922651	
127	CHEMBL4924935	
128	CHEMBL4925671	

N°	Código	Estructura en 2D
129	CHEMBL4926383	
130	CHEMBL4932191	
131	CHEMBL4936753	
132	CHEMBL4941287	
133	CHEMBL4945040	
134	CHEMBL4950340	

N°	Código	Estructura en 2D
135	CHEMBL4952336	
136	CHEMBL4953654	
137	CHEMBL4956020	
138	CHEMBL4961937	
139	CHEMBL4968870	
140	CHEMBL4975153	
141	CHEMBL4975435	

N°	Código	Estructura en 2D
142	CHEMBL4981577	
143	CHEMBL4984798	
144	CHEMBL4985165	
145	CHEMBL4985597	
146	CHEMBL4989841	
147	CHEMBL4991715	

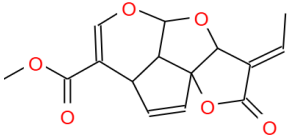
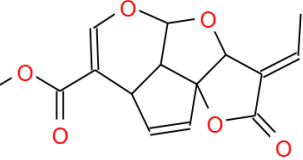
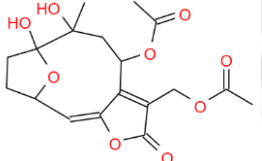
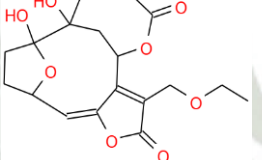
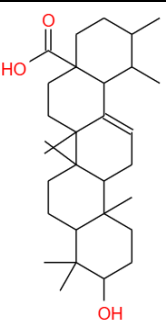
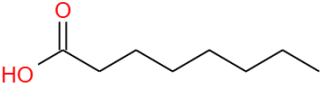
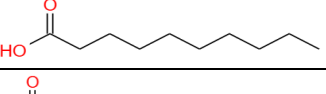
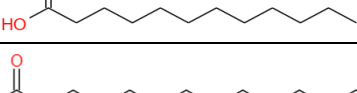
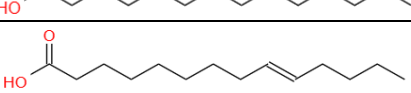
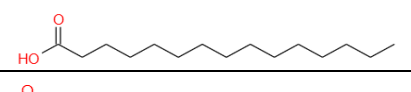
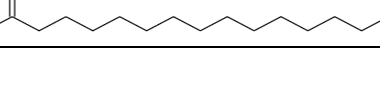

N°	Código	Estructura en 2D
148	CHEMBL4992073	
149	CHEMBL4993566	
150	CHEMBL5001101	
151	CHEMBL5001476	
152	CHEMBL5002272	
153	CHEMBL5012287	
154	CHEMBL5021396	

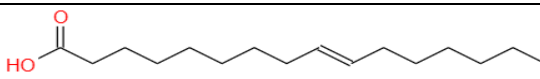
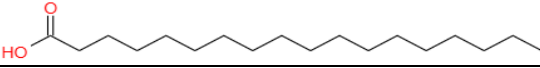
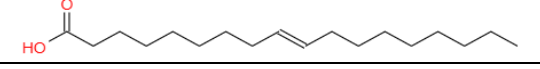
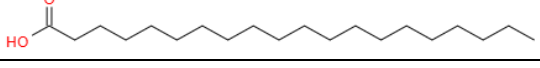
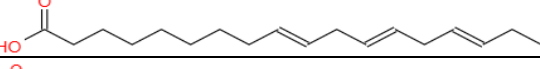
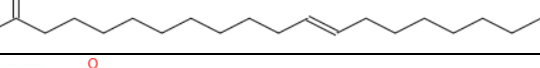
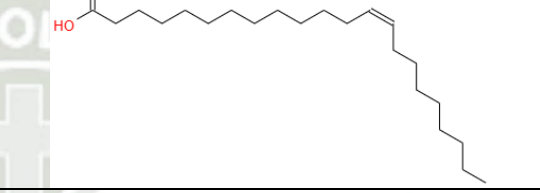
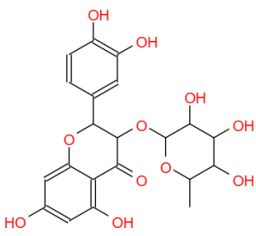
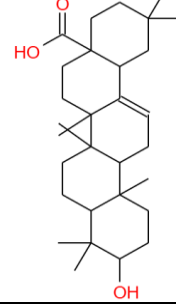
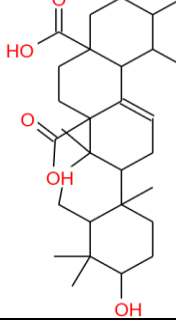
N°	Código	Estructura en 2D
155	CHEMBL5021401	
156	CHEMBL5023012	
157	CHEMBL5025735	
158	CHEMBL5026310	
159	CHEMBL5026888	
160	CHEMBL5027807	

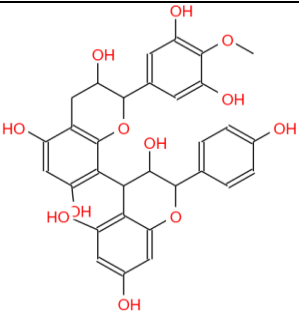
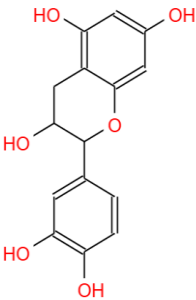
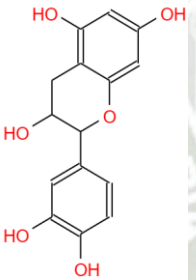
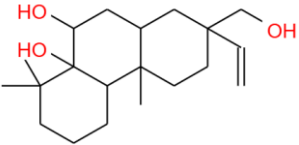
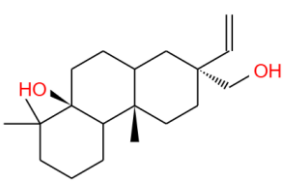
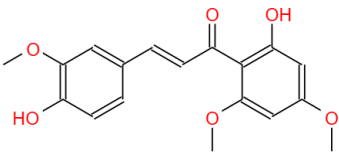
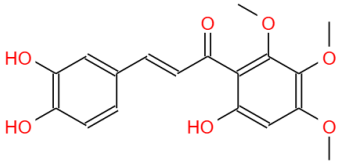
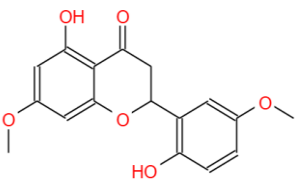
ANEXO 1. LISTA DE COMPUESTOS DE METABOLITOS PERUANOS

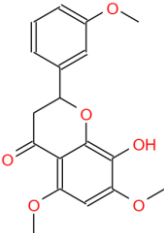
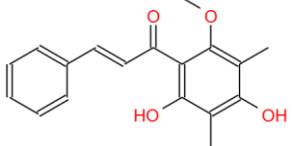
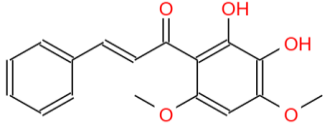
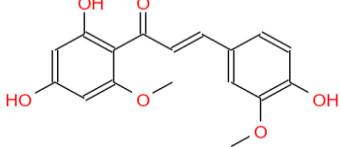
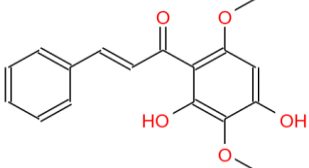
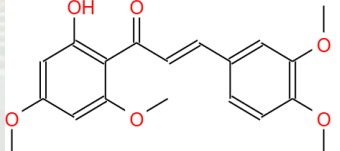
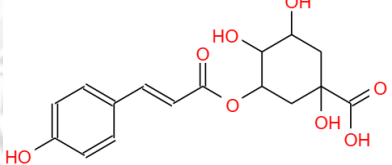
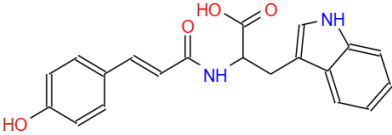
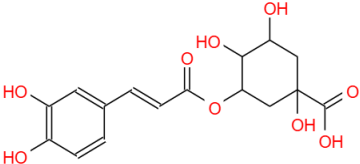
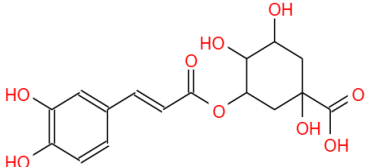
PRESENTES EN LA BASE DE DATOS PERUNPDB

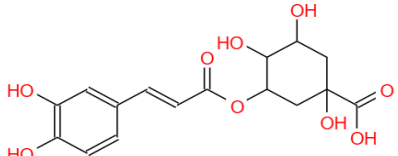
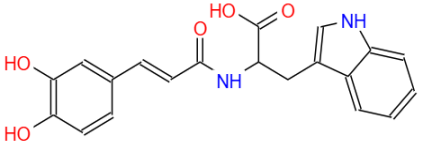
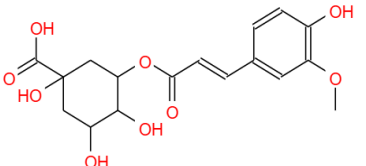
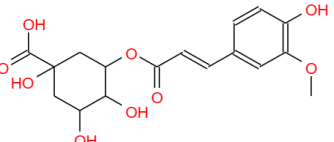
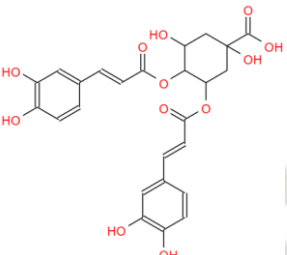
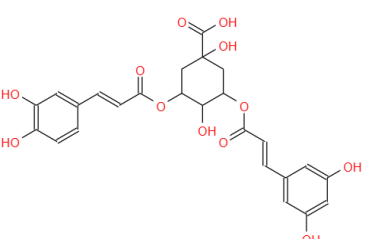
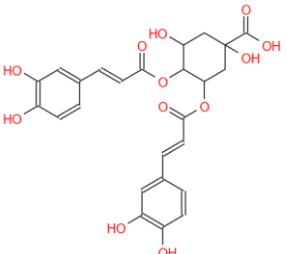
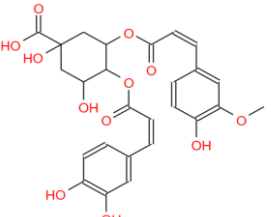
Tabla A.2: Compuestos derivados de la nicotina

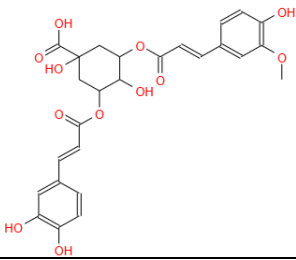
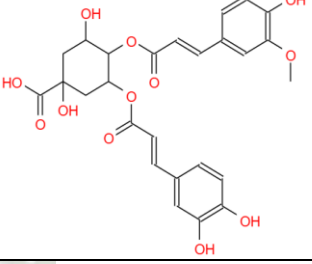
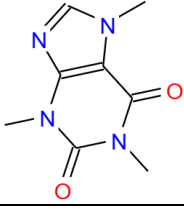
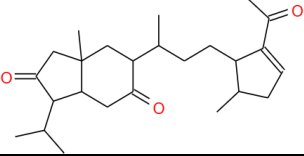
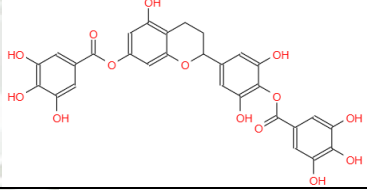
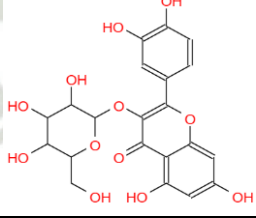
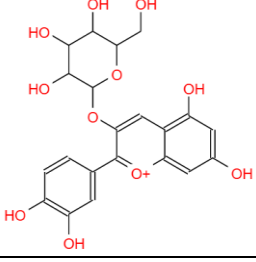
Nº	Código	Estructura en 2D
1	PERUNPDB_001	
2	PERUNPDB_002	
3	PERUNPDB_003	
4	PERUNPDB_004	
5	PERUNPDB_005	
6	PERUNPDB_006	
7	PERUNPDB_007	
8	PERUNPDB_008	
9	PERUNPDB_009	
10	PERUNPDB_010	
11	PERUNPDB_011	
12	PERUNPDB_012	

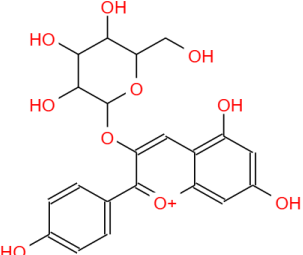
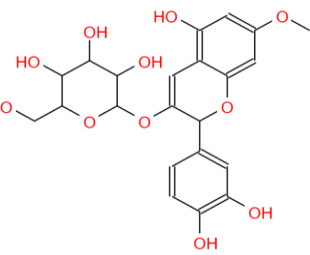
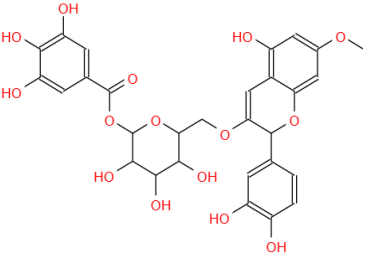
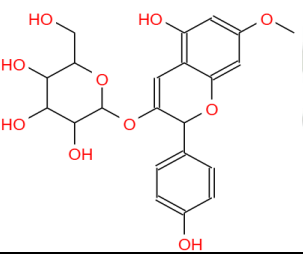
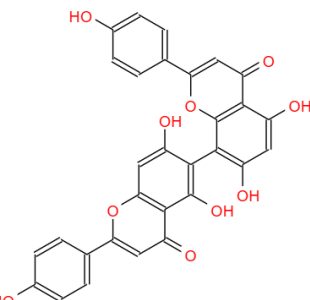
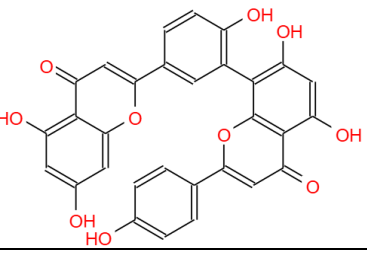
N°	Código	Estructura en 2D
13	PERUNPDB_013	
14	PERUNPDB_014	
15	PERUNPDB_015	
16	PERUNPDB_016	
17	PERUNPDB_017	
18	PERUNPDB_018	
19	PERUNPDB_019	
20	PERUNPDB_020	
21	PERUNPDB_021	
22	PERUNPDB_022	

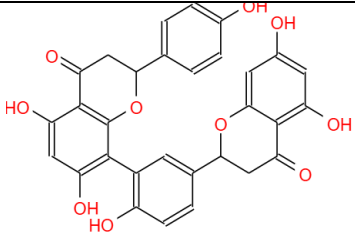
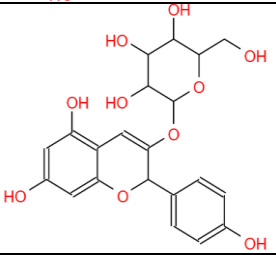
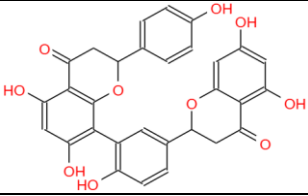
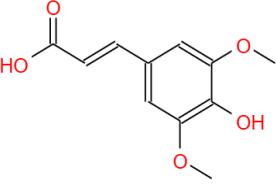
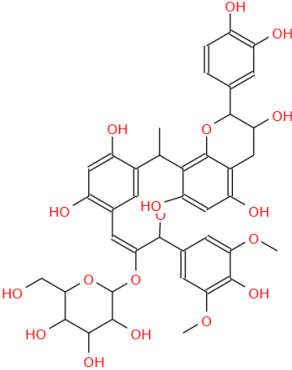
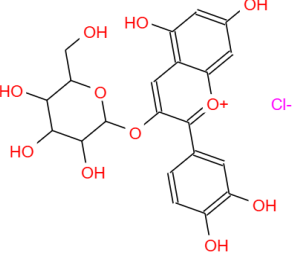
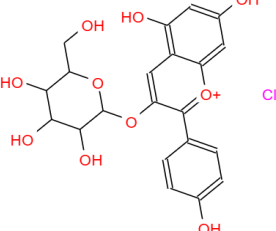
N°	Código	Estructura en 2D
23	PERUNPDB_023	
24	PERUNPDB_024	
25	PERUNPDB_025	
26	PERUNPDB_026	
27	PERUNPDB_027	
28	PERUNPDB_028	
29	PERUNPDB_029	
30	PERUNPDB_030	

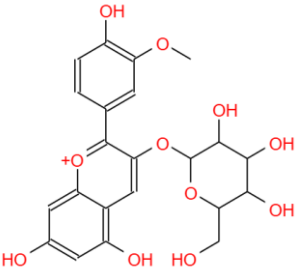
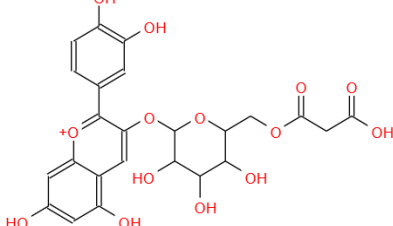
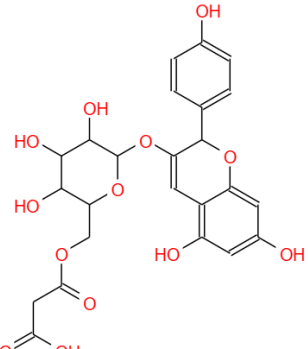
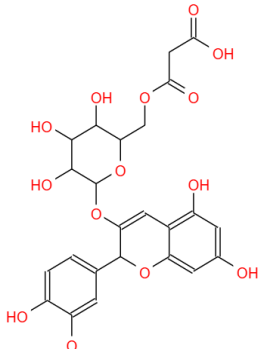
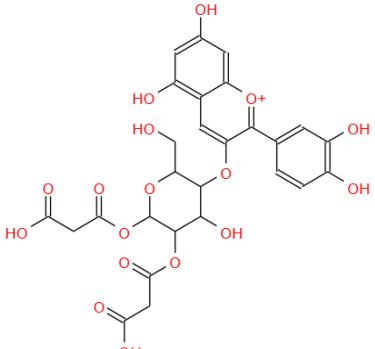
N°	Código	Estructura en 2D
31	PERUNPDB_031	
32	PERUNPDB_032	
33	PERUNPDB_033	
34	PERUNPDB_034	
35	PERUNPDB_035	
36	PERUNPDB_036	
37	PERUNPDB_037	
38	PERUNPDB_038	
39	PERUNPDB_039	
40	PERUNPDB_040	

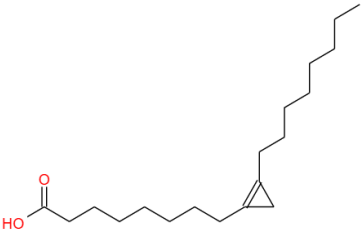
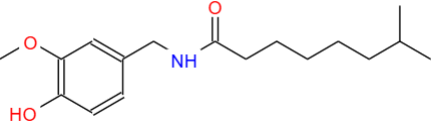
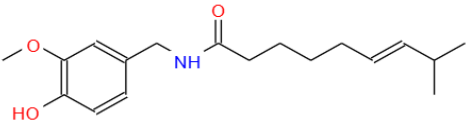
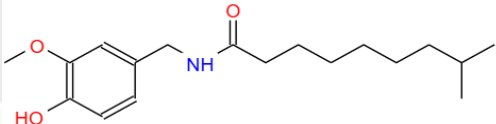
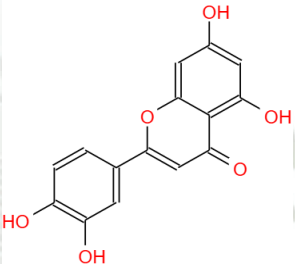
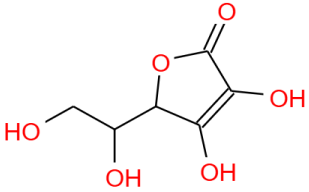
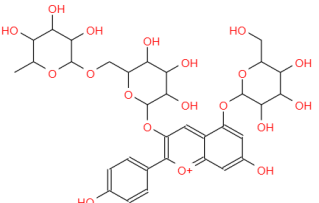
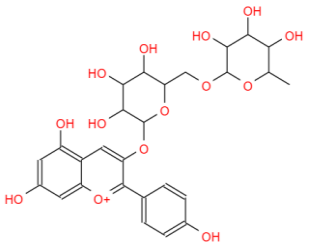
N°	Código	Estructura en 2D
41	PERUNPDB_041	
42	PERUNPDB_042	
43	PERUNPDB_043	
44	PERUNPDB_044	
45	PERUNPDB_045	
46	PERUNPDB_046	
47	PERUNPDB_047	
48	PERUNPDB_048	

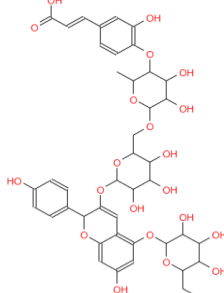
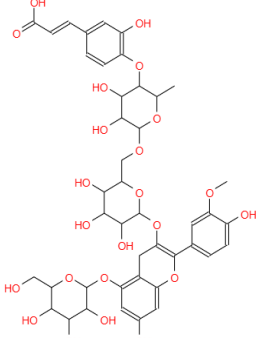
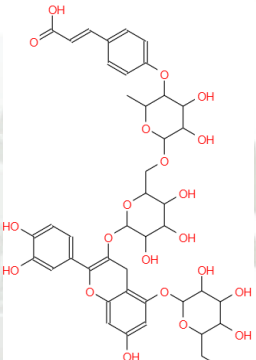
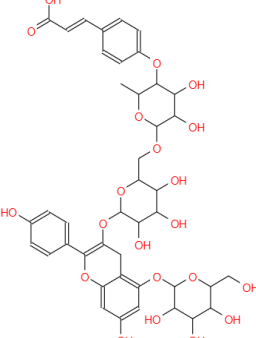
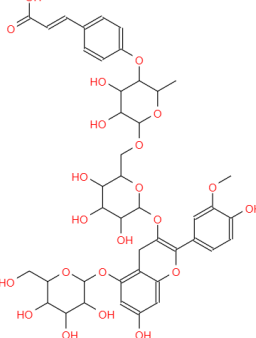
N°	Código	Estructura en 2D
49	PERUNPDB_049	
50	PERUNPDB_050	
51	PERUNPDB_051	
52	PERUNPDB_052	
53	PERUNPDB_053	
54	PERUNPDB_054	
55	PERUNPDB_055	

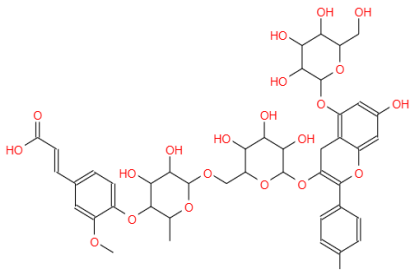
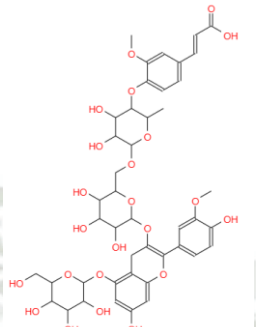
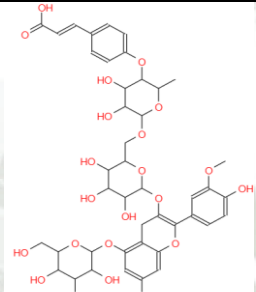
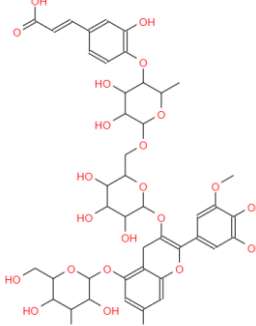
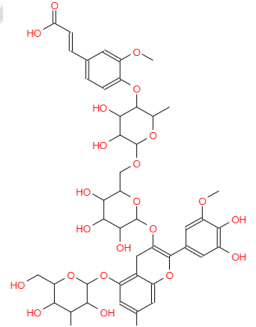
N°	Código	Estructura en 2D
56	PERUNPDB_056	
57	PERUNPDB_057	
58	PERUNPDB_058	
59	PERUNPDB_059	
60	PERUNPDB_060	
61	PERUNPDB_061	

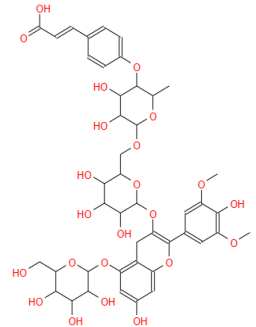
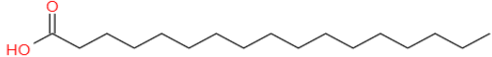
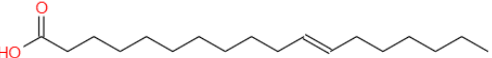
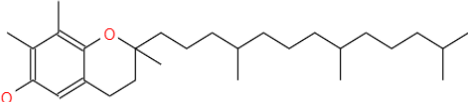
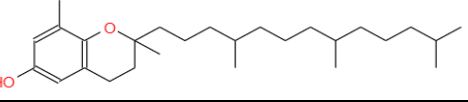
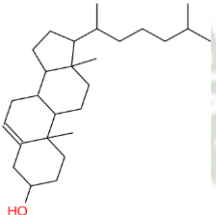
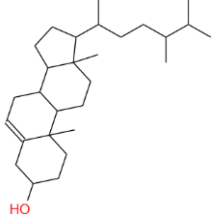
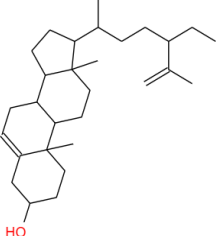
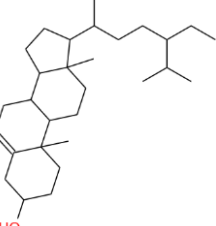
N°	Código	Estructura en 2D
62	PERUNPDB_062	
63	PERUNPDB_063	
64	PERUNPDB_064	
65	PERUNPDB_065	
66	PERUNPDB_066	
67	PERUNPDB_067	
68	PERUNPDB_068	

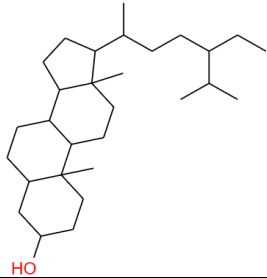
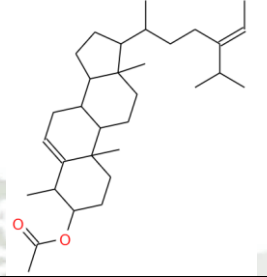
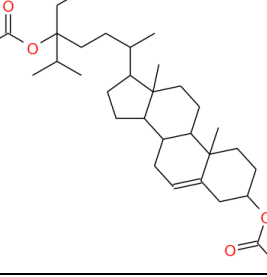
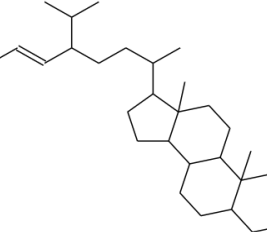
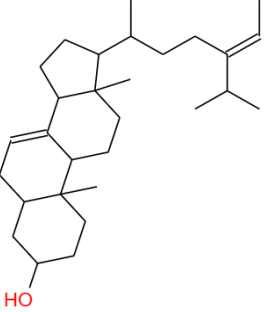
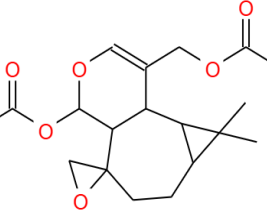
N°	Código	Estructura en 2D
69	PERUNPDB_069	
70	PERUNPDB_070	
71	PERUNPDB_071	
72	PERUNPDB_072	
73	PERUNPDB_073	

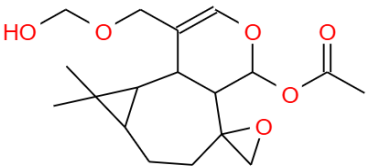
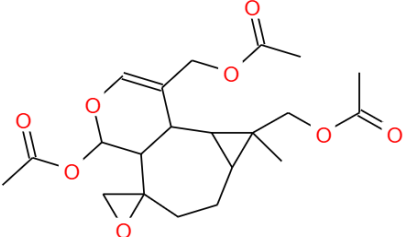
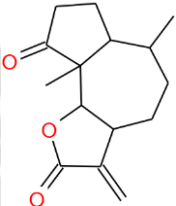
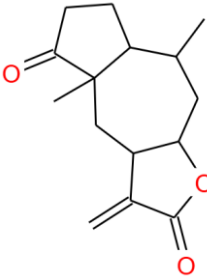
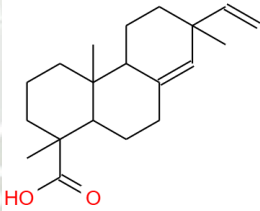
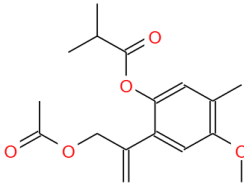
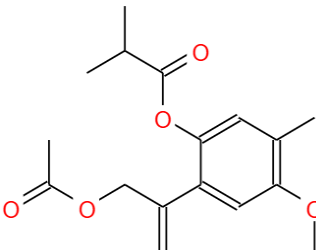
N°	Código	Estructura en 2D
74	PERUNPDB_074	
75	PERUNPDB_075	
76	PERUNPDB_076	
77	PERUNPDB_077	
78	PERUNPDB_078	
79	PERUNPDB_079	
80	PERUNPDB_080	
81	PERUNPDB_081	

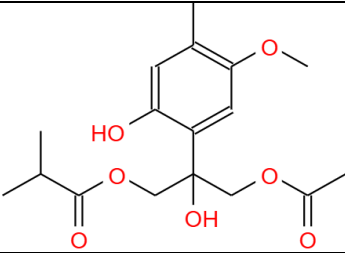
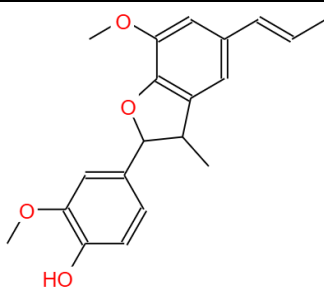
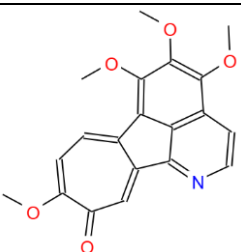
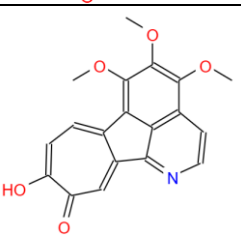
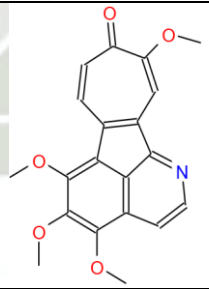
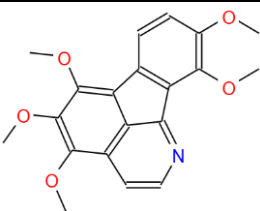
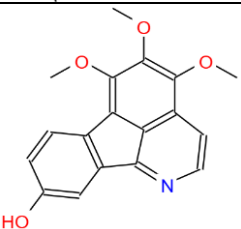
N°	Código	Estructura en 2D
82	PERUNPDB_082	
83	PERUNPDB_083	
84	PERUNPDB_084	
85	PERUNPDB_085	
86	PERUNPDB_086	

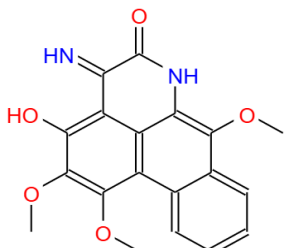
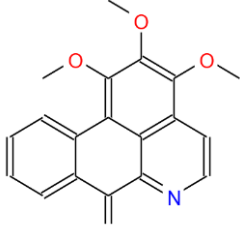
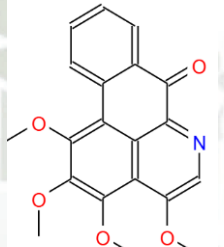
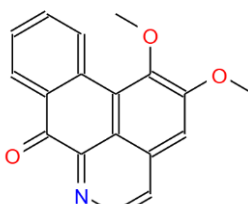
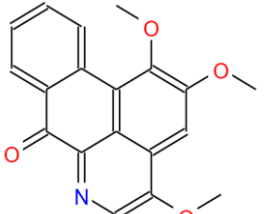
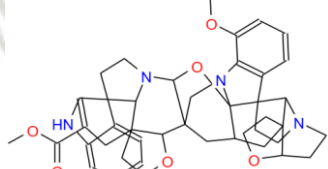
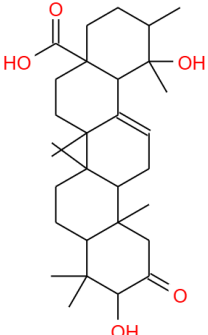
N°	Código	Estructura en 2D
87	PERUNPDB_087	
88	PERUNPDB_088	
89	PERUNPDB_089	
90	PERUNPDB_090	
91	PERUNPDB_091	

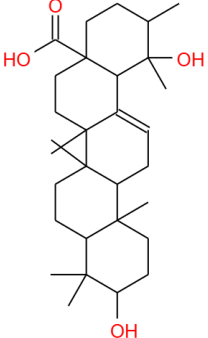
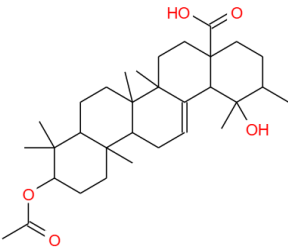
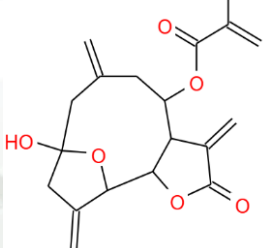
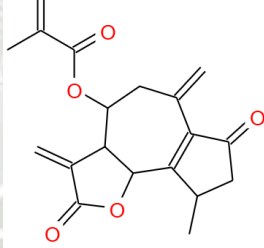
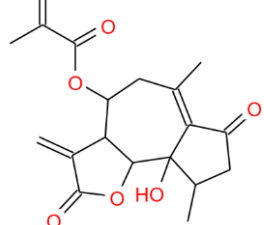
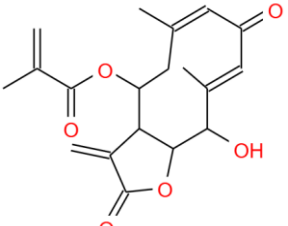
N°	Código	Estructura en 2D
92	PERUNPDB_092	
93	PERUNPDB_093	
94	PERUNPDB_094	
95	PERUNPDB_095	
96	PERUNPDB_096	
97	PERUNPDB_097	
98	PERUNPDB_098	
99	PERUNPDB_099	
100	PERUNPDB_100	

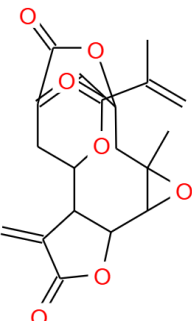
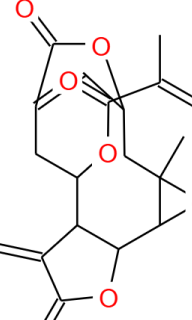
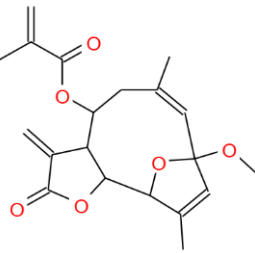
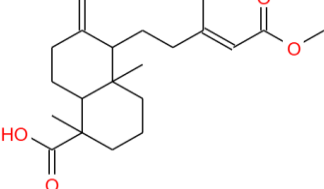
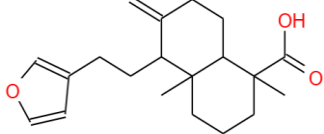
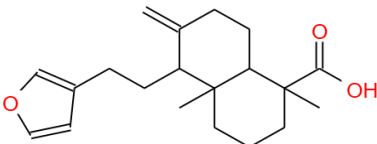
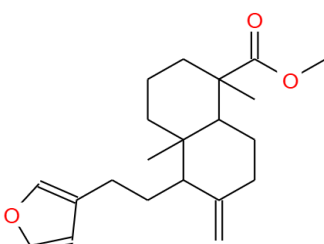
N°	Código	Estructura en 2D
101	PERUNPDB_101	
102	PERUNPDB_102	
103	PERUNPDB_103	
104	PERUNPDB_104	
105	PERUNPDB_105	
106	PERUNPDB_106	

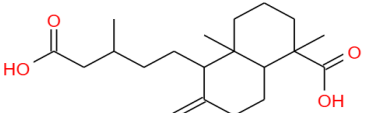
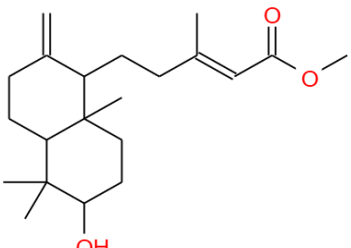
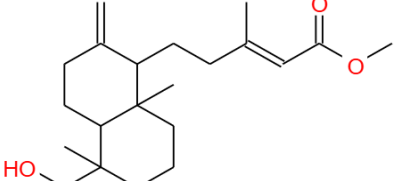
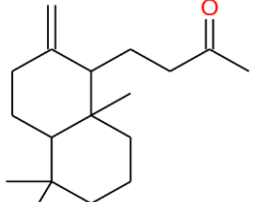
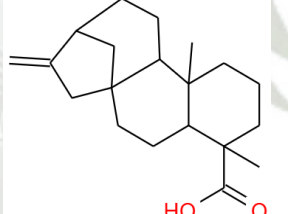
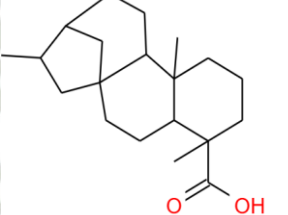
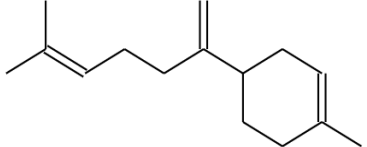
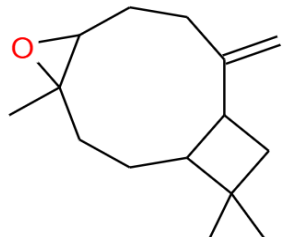
N°	Código	Estructura en 2D
107	PERUNPDB_107	
108	PERUNPDB_108	
109	PERUNPDB_109	
110	PERUNPDB_110	
111	PERUNPDB_111	
112	PERUNPDB_112	
113	PERUNPDB_113	

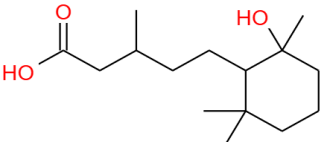
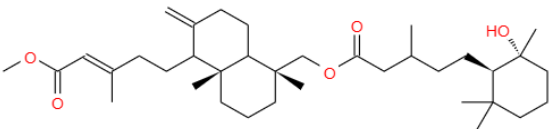
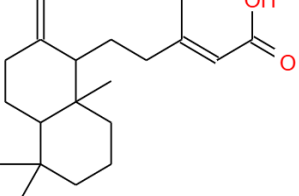
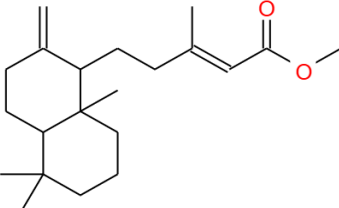
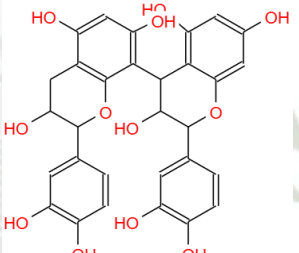
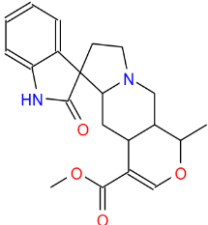
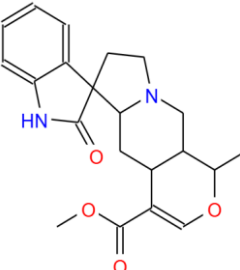
N°	Código	Estructura en 2D
114	PERUNPDB_114	
115	PERUNPDB_115	
116	PERUNPDB_116	
117	PERUNPDB_117	
118	PERUNPDB_118	
119	PERUNPDB_119	
120	PERUNPDB_120	

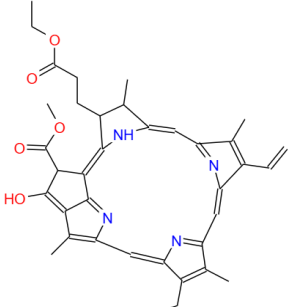
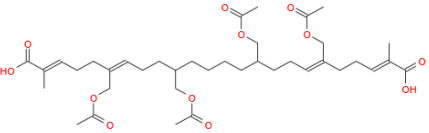
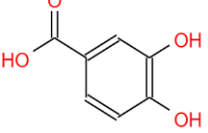
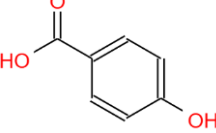
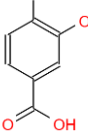
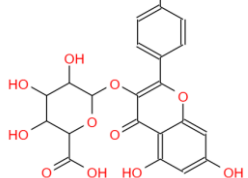
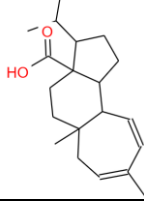
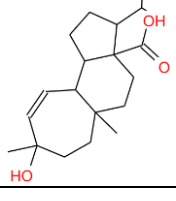
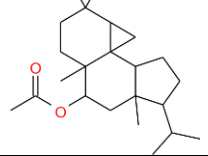
N°	Código	Estructura en 2D
121	PERUNPDB_121	
122	PERUNPDB_122	
123	PERUNPDB_123	
124	PERUNPDB_124	
125	PERUNPDB_125	
126	PERUNPDB_126	
127	PERUNPDB_127	

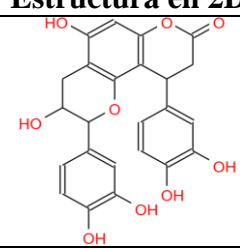
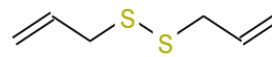

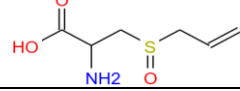
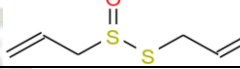
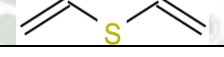
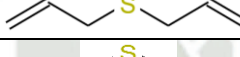

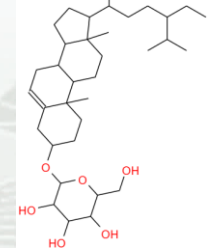
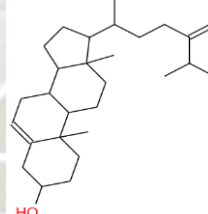
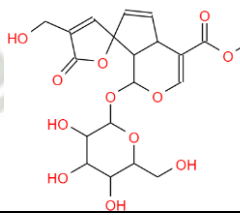
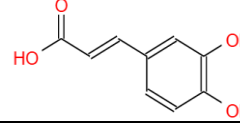
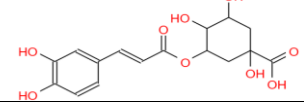
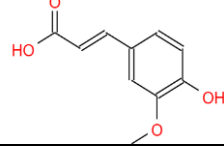
N°	Código	Estructura en 2D
128	PERUNPDB_128	
129	PERUNPDB_129	
130	PERUNPDB_130	
131	PERUNPDB_131	
132	PERUNPDB_132	
133	PERUNPDB_133	

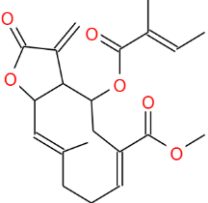
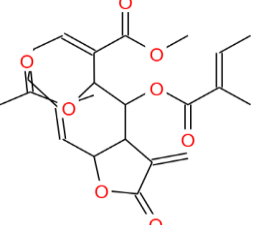
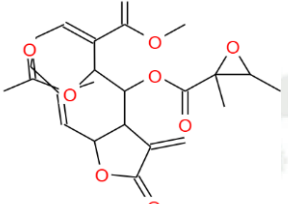
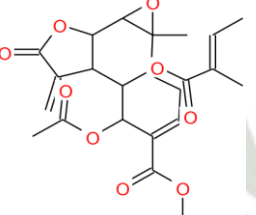
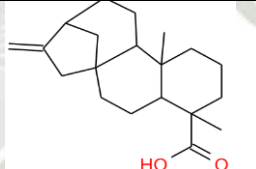
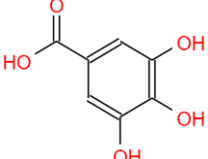
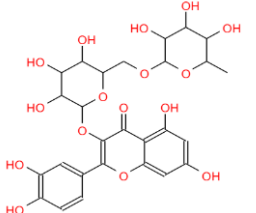
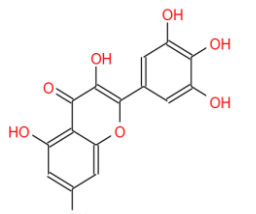
N°	Código	Estructura en 2D
134	PERUNPDB_134	
135	PERUNPDB_135	
136	PERUNPDB_136	
137	PERUNPDB_137	
138	PERUNPDB_138	
139	PERUNPDB_139	
140	PERUNPDB_140	

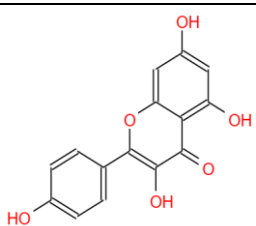
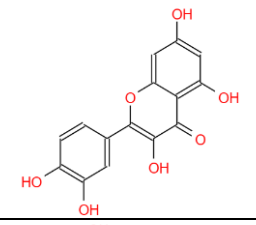
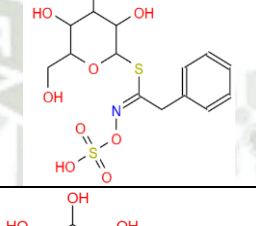
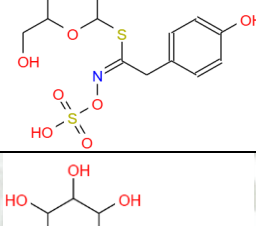
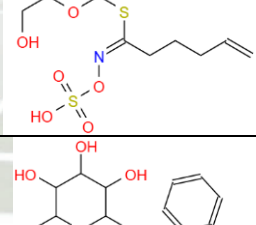
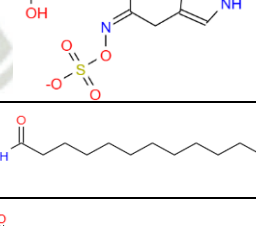
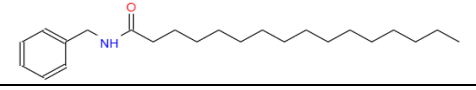
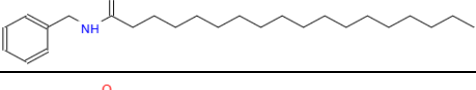
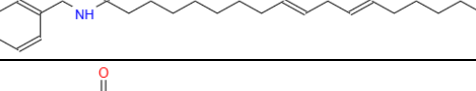
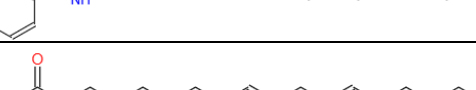

N°	Código	Estructura en 2D
141	PERUNPDB_141	
142	PERUNPDB_142	
143	PERUNPDB_143	
144	PERUNPDB_144	
145	PERUNPDB_145	
146	PERUNPDB_146	
147	PERUNPDB_147	
148	PERUNPDB_148	

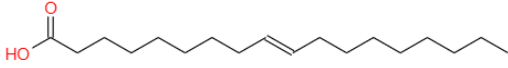
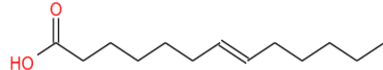
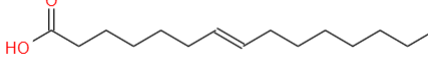
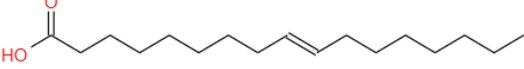
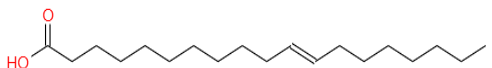
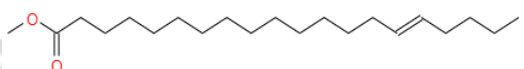
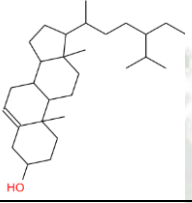
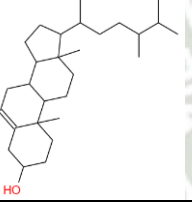
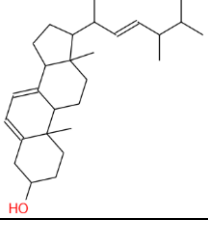
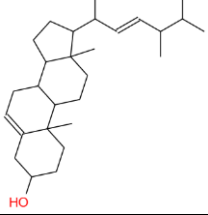
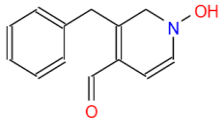
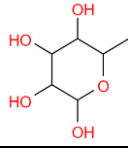
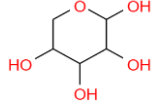
N°	Código	Estructura en 2D
149	PERUNPDB_149	
150	PERUNPDB_150	
151	PERUNPDB_151	
152	PERUNPDB_152	
153	PERUNPDB_153	
154	PERUNPDB_154	
155	PERUNPDB_155	

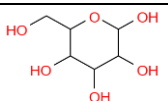
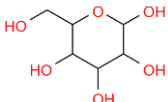
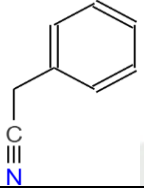
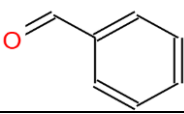
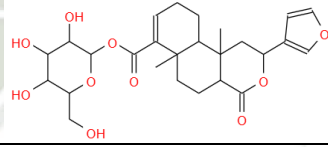
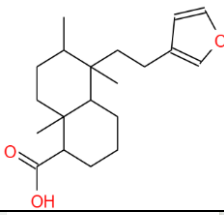
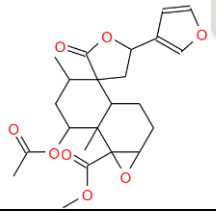
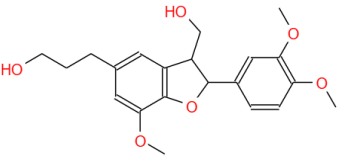
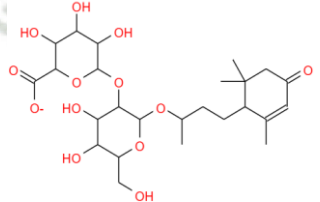
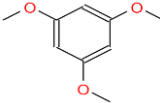
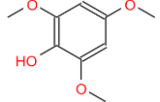
N°	Código	Estructura en 2D
156	PERUNPDB_156	
157	PERUNPDB_157	
158	PERUNPDB_158	
159	PERUNPDB_159	
160	PERUNPDB_160	
161	PERUNPDB_161	
162	PERUNPDB_162	
163	PERUNPDB_163	
164	PERUNPDB_164	

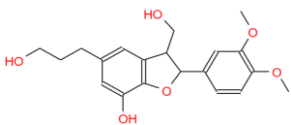
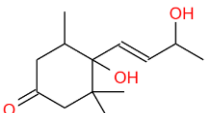
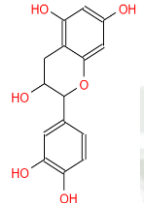
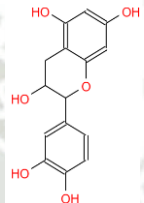
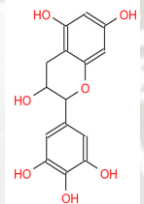
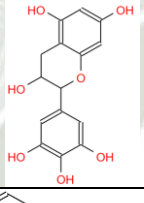
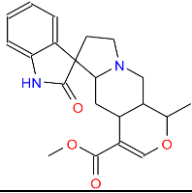
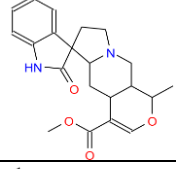
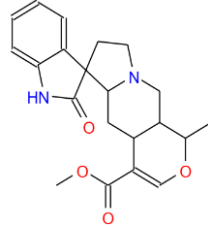
N°	Código	Estructura en 2D
165	PERUNPDB_165	
166	PERUNPDB_166	
167	PERUNPDB_167	
168	PERUNPDB_168	
169	PERUNPDB_169	
170	PERUNPDB_170	
171	PERUNPDB_171	
172	PERUNPDB_172	
173	PERUNPDB_173	
174	PERUNPDB_174	
175	PERUNPDB_175	
176	PERUNPDB_176	
177	PERUNPDB_177	
178	PERUNPDB_178	

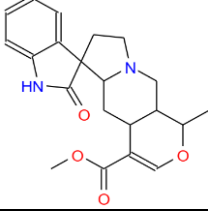
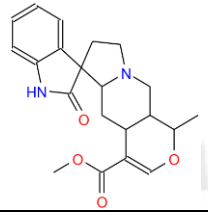
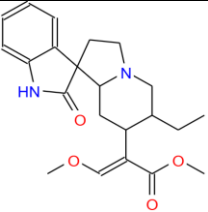
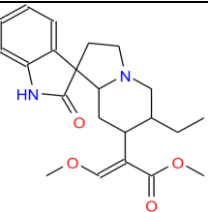
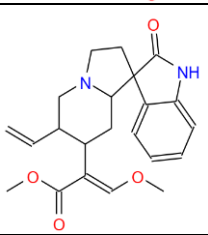
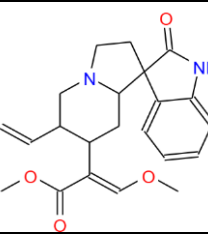
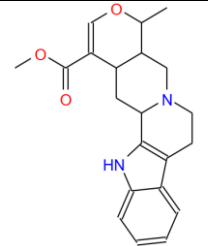
N°	Código	Estructura en 2D
179	PERUNPDB_179	
180	PERUNPDB_180	
181	PERUNPDB_181	
182	PERUNPDB_182	
183	PERUNPDB_183	
184	PERUNPDB_184	
185	PERUNPDB_185	
186	PERUNPDB_186	

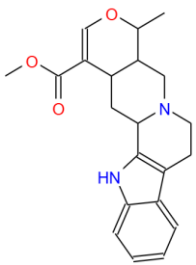
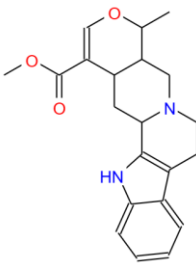
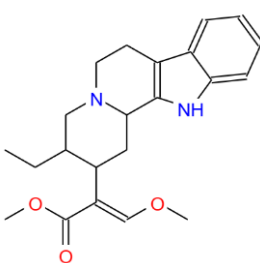
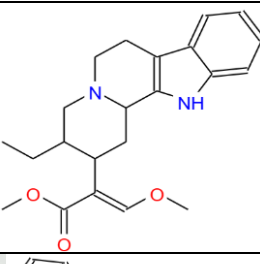
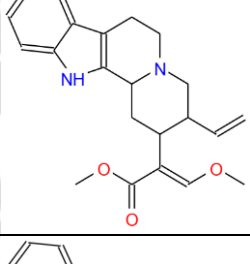
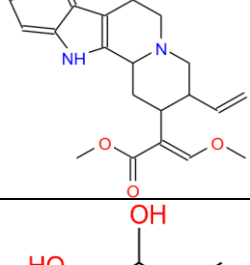
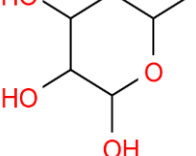
N°	Código	Estructura en 2D
187	PERUNPDB_187	
188	PERUNPDB_188	
189	PERUNPDB_189	
190	PERUNPDB_190	
191	PERUNPDB_191	
192	PERUNPDB_192	
193	PERUNPDB_193	
194	PERUNPDB_194	
195	PERUNPDB_195	
196	PERUNPDB_196	
197	PERUNPDB_197	

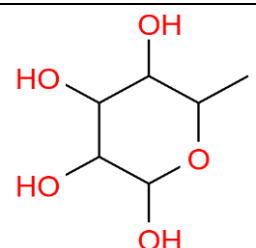
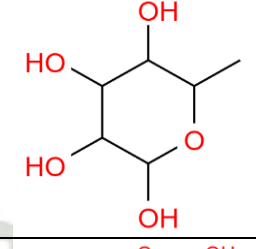
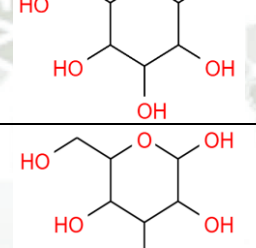
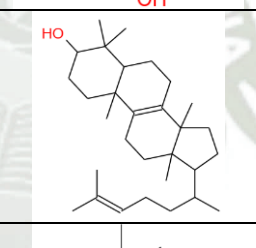
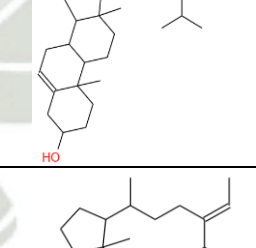
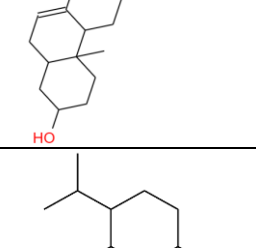
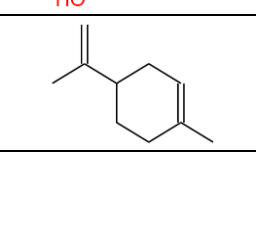

N°	Código	Estructura en 2D
198	PERUNPDB_198	
199	PERUNPDB_199	
200	PERUNPDB_200	
201	PERUNPDB_201	
202	PERUNPDB_202	
203	PERUNPDB_203	
204	PERUNPDB_204	
205	PERUNPDB_205	
206	PERUNPDB_206	
207	PERUNPDB_207	
208	PERUNPDB_208	
209	PERUNPDB_209	
210	PERUNPDB_210	

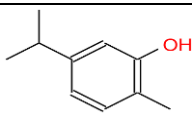
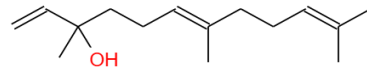
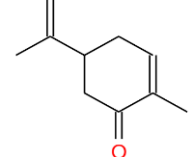
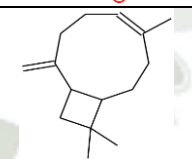
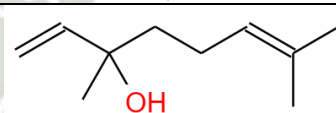
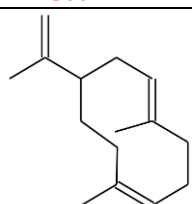
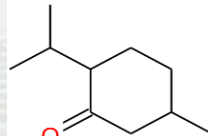
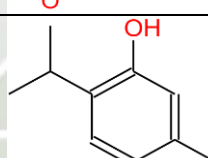
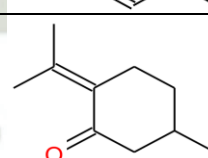
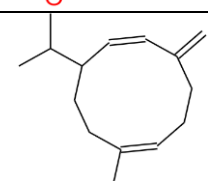
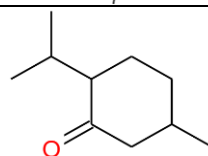
N°	Código	Estructura en 2D
211	PERUNPDB_211	
212	PERUNPDB_212	
213	PERUNPDB_213	
214	PERUNPDB_214	
215	PERUNPDB_215	
216	PERUNPDB_216	
217	PERUNPDB_217	
218	PERUNPDB_218	
219	PERUNPDB_219	
220	PERUNPDB_220	
221	PERUNPDB_221	

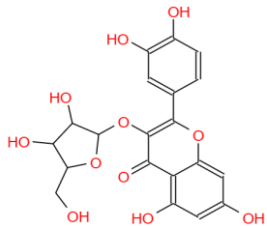
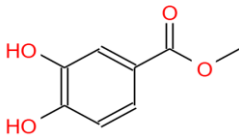
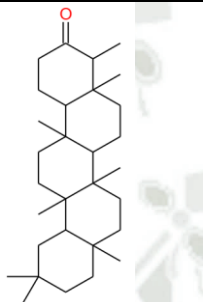
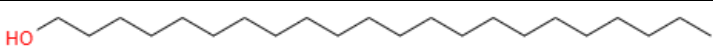
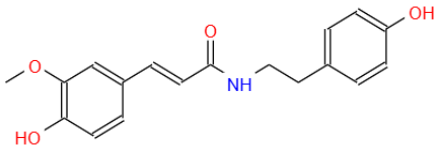
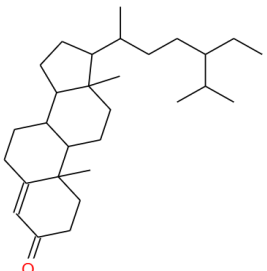
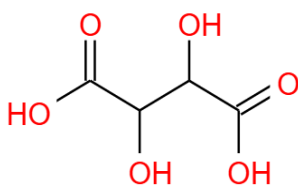
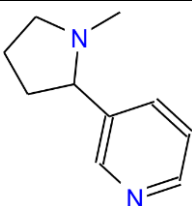
N°	Código	Estructura en 2D
222	PERUNPDB_222	
223	PERUNPDB_223	
224	PERUNPDB_224	
225	PERUNPDB_225	
226	PERUNPDB_226	
227	PERUNPDB_227	
228	PERUNPDB_228	
229	PERUNPDB_229	
230	PERUNPDB_230	

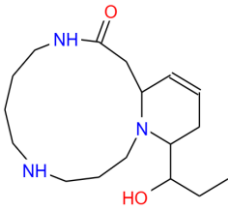
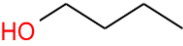
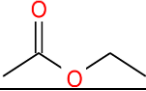
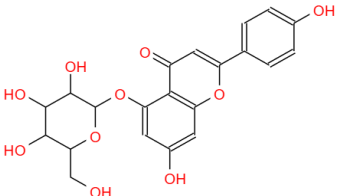
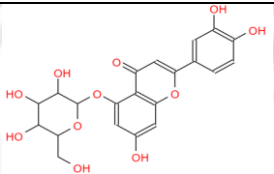
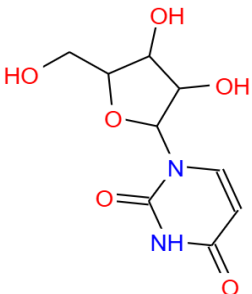
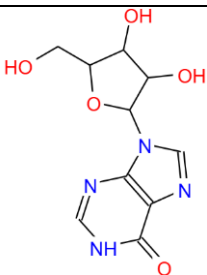
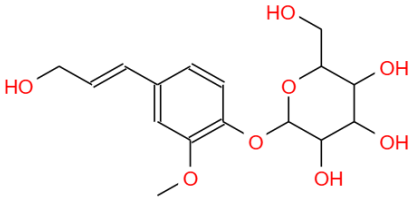
N°	Código	Estructura en 2D
231	PERUNPDB_231	
232	PERUNPDB_232	
233	PERUNPDB_233	
234	PERUNPDB_234	
235	PERUNPDB_235	
236	PERUNPDB_236	
237	PERUNPDB_237	

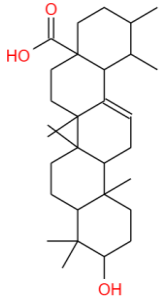
N°	Código	Estructura en 2D
238	PERUNPDB_238	
239	PERUNPDB_239	
240	PERUNPDB_240	
241	PERUNPDB_241	
242	PERUNPDB_242	
243	PERUNPDB_243	
244	PERUNPDB_244	

N°	Código	Estructura en 2D
245	PERUNPDB_245	
246	PERUNPDB_246	
247	PERUNPDB_247	
248	PERUNPDB_248	
249	PERUNPDB_249	
250	PERUNPDB_250	
251	PERUNPDB_251	
252	PERUNPDB_252	
253	PERUNPDB_253	

N°	Código	Estructura en 2D
254	PERUNPDB_254	
255	PERUNPDB_255	
256	PERUNPDB_256	
257	PERUNPDB_257	
258	PERUNPDB_258	
259	PERUNPDB_259	
260	PERUNPDB_260	
261	PERUNPDB_261	
262	PERUNPDB_262	
263	PERUNPDB_263	
264	PERUNPDB_264	

N°	Código	Estructura en 2D
265	PERUNPDB_265	
266	PERUNPDB_266	
267	PERUNPDB_267	
268	PERUNPDB_268	
269	PERUNPDB_269	
270	PERUNPDB_270	
271	PERUNPDB_271	
272	PERUNPDB_272	

N°	Código	Estructura en 2D
273	PERUNPDB_273	
274	PERUNPDB_274	
275	PERUNPDB_275	
276	PERUNPDB_276	
277	PERUNPDB_277	
278	PERUNPDB_278	
279	PERUNPDB_279	
280	PERUNPDB_280	

N°	Código	Estructura en 2D
281	PERUNPDB_301	



GLOSARIO

1. OMS : Organización mundial de la salud
2. DIFAC: Diseño de fármacos asistido por computadora
3. RMSD: Desviación cuadrática media (del inglés Root-mean square deviation)
4. RMSF: Fluctuación cuadrática media (del inglés Root-Mean Square Fluctuation)
5. SASA: Área superficial accesible al solvente (del inglés Solvent Accesible Surface Area)
6. NCBI: National Center for Biotechnology Information
7. DM: Dinámica molecular, MD
8. PDB : Protein Data Bank
9. PeruNPDB : Peruvian Natural Products Database
10. ns : nano-segundo
11. ps : pico-segundo
12. QM : Química Molecular
13. CHARMM : Chemistry at Harvard macromolecular mechanics
14. AMBER : Assisted model building with energy refinement
15. Rg : Radio de giro (del inglés Radius of gyration)
16. ARN : Ácido ribonucleico
17. NMDA : N metil-D-Aspartato
18. GABA : Ácido gamma aminobutírico
19. DLPFC : Corteza prefrontal lateral dorsal
20. ARNm : Ácido ribonucleico mensajero
21. nAChR :Receptor nicotínico de acetilcolina
22. DMXBA :3-(2,4-dimetoxibencilideno)-anabaseína
23. UCSM : Universidad Católica de Santa María
24. ADMET : Absorción, distribución, metabolismo, excreción y Toxicidad
25. PyRx : Python Prescription Virtual Screening Tool
26. SDF : Structured data format
27. 5-HT: 5-hidroxitriptamina
28. DLPFC: corteza prefrontal lateral dorsal