



XVIII

SIMPOSIO DE INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Análisis *in silico* de metabolitos de *Peperomia* (Piperaceae) como potenciales moduladores de la enzima Pin1 en la enfermedad de Alzheimer: Estudio basado en ejemplares del Herbario CAUP

Xavier Clemente García-Cevallos, William Orlando Castillo Ordóñez

**Departamento de Biología, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia
Semillero de Investigación en Biología del Desarrollo y Plasticidad Neural
Grupo de Investigación en Microscopía y Análisis de Imágenes**



Relevancia en la enfermedad de Alzheimer

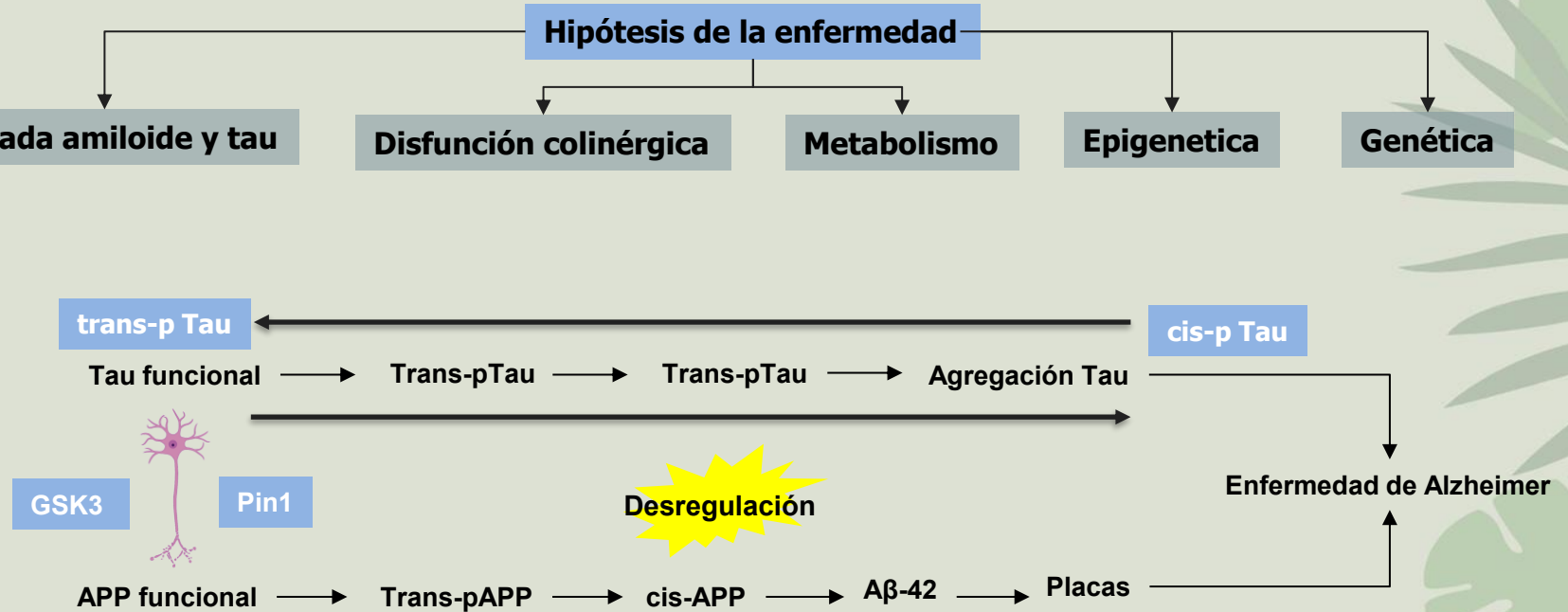


Figura 1. Procesos y mecanismos moleculares de peptidil prolil cis/trans isomerasa (Pin1).

Driver, J. A et al. (2014).

Panorama actual y futuro de la enfermedad

- Se estima que para 2050 esta cifra aumente hasta 150 millones de personas (Prince *et al.*, 2013)
- En Colombia el 70 % de muertes personas mayores de 50 años está asociada a la enfermedad de Alzheimer (Calabro., 2021)
- Se han aprobado entre 2002-2012 cerca de 40 fármacos distinguiendo dos grupos: receptores NMDA e inhibidores de AChE (Bond et al., 2012; Howard et al., 2015).

Sin embargo han mostrado efectos secundarios

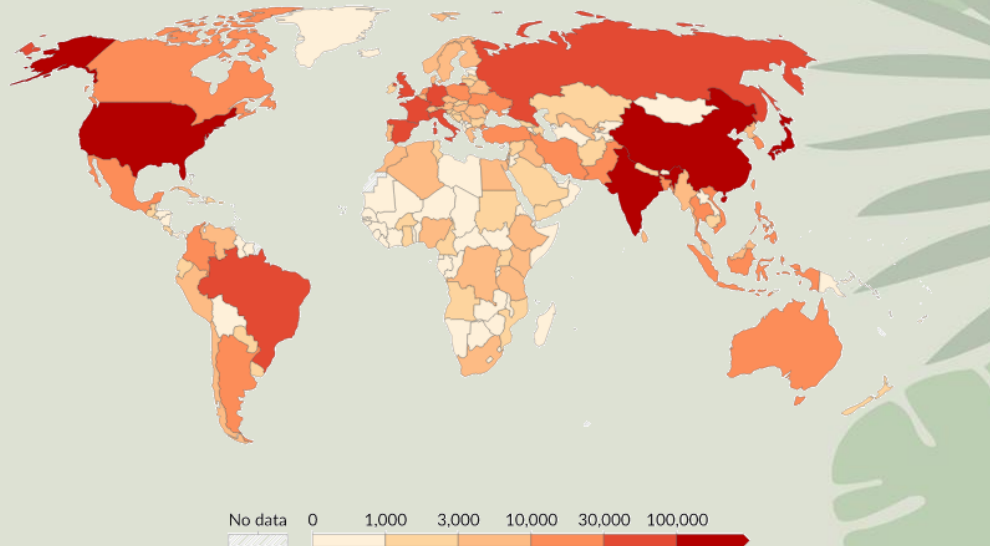
Bradicardia

Alteraciones hepáticas

Trastornos gastrointestinales

Deaths from Alzheimer's, 2021

Estimated annual number of deaths from Alzheimer's disease and other forms of dementia.



Data source: IHME, Global Burden of Disease (2024)

OurWorldinData.org/causes-of-death | CC BY

Figura 2. Muertes en el mundo por Alzheimer en 2021. Tomado de *Our World in Data*

¿Qué es la peptidil-prolil cis/trans isomerasa – PIN1)?

La peptidil-prolil cis/trans isomerasa 1, es una isomerasa que se une de manera específica a objetivos moleculares fosforilados como Ser/Thr-Pro, liderando cambios en su estructura y función, los cuales conducen diferentes procesos celulares y participan en la regulación de rutas de señalización (Driver et al., 2014; Liou et al., 2003; Pastorino et al., 2006; K. P. Lu et al., 2007).

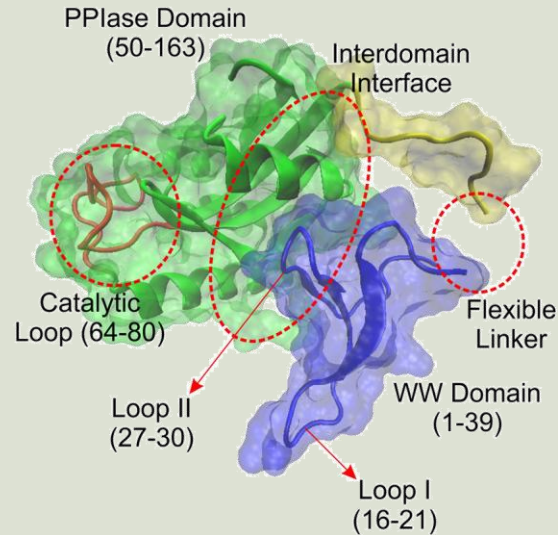
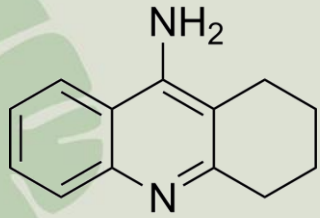
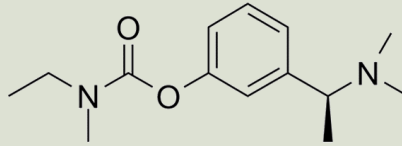


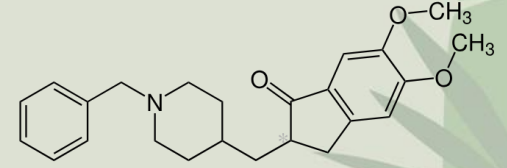
Figura 3. Peptidil-prolil cis/trans isomerasa 1 con sus dominios de unión e interacción.



H-Cl
Tacrina

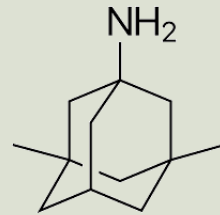


Rivastigmina



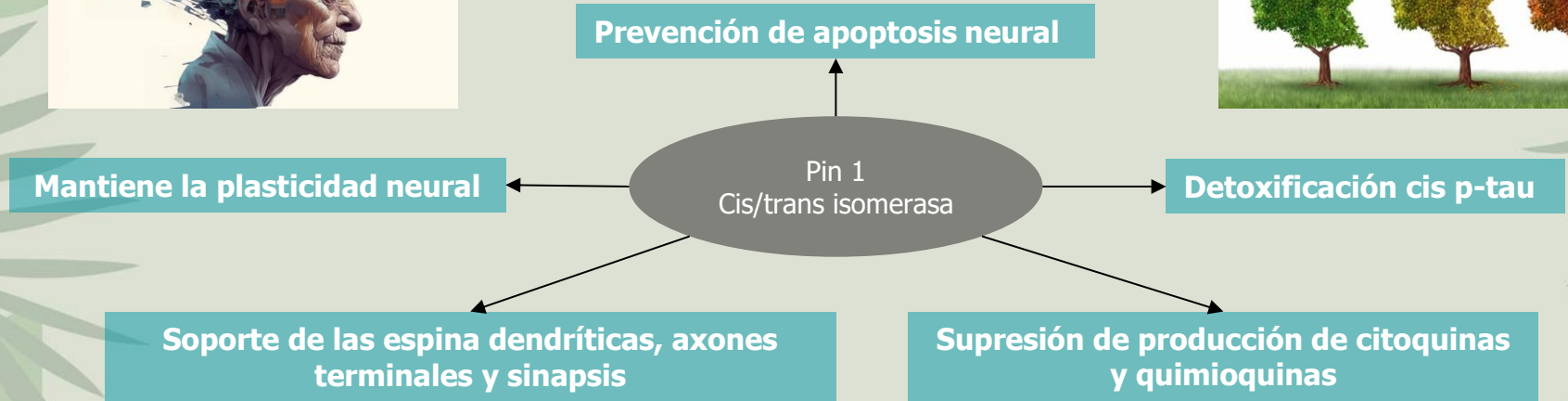
Donepezil

¿Existen tratamientos efectivos para tratar la enfermedad de Alzheimer?



Memantine

Mecanismos de acción de PIN 1



Driver, J. A et al. (2014).

Género *Piperaceae*

3.700 especies presentes en la familia

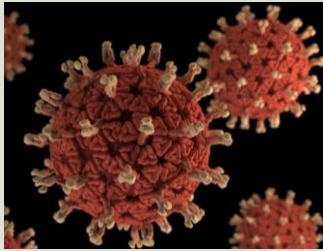


En Colombia existen aproximadamente 277 especies pertenecientes al género *Teodhora*, Hendriani, R et al. (2025).



Usos etnobotánicos asociados al género *Peperomia*

Se utilizan partes aéreas de la planta, raíces y tallos para el tratamiento de dolencias y enfermedades



- **Picaduras de insectos y escorpiones**
- **Dolor articular**
- **Infecciones vaginales**

HL, R., & Kekuda, T. P. (2018).

Objetivos

Objetivos general

- Evaluar el potencial farmacológico de los metabolitos presentes en especies de *Peperomia* como potencial modulador de la proteína Pin 1 en la enfermedad del Alzheimer.

Objetivo específicos

- Filtrar moléculas como potencial modular frente a la proteína Pin 1 según los criterios de viabilidad farmacológico.
- Describir actividad biológica de las moléculas de *Peperomia* con potencial modulador frente a la proteína Pin 1.
- Evaluar la interacción molecular de los metabolitos de *Peperomia* frente a la proteína Pin 1.



Materiales y métodos

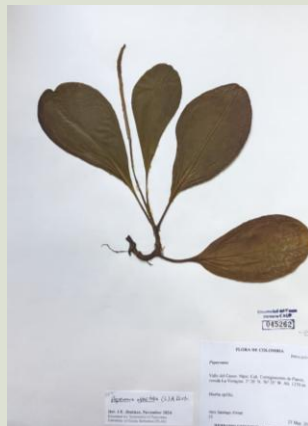
Revisión y obtención de datos botánicos

Se seleccionaron 35 especies del género a partir de la colección de referencia del Herbario de la Universidad del Cauca (CAUP) la cual incluye 45 especies identificadas y curadas.

Posteriormente se seleccionaron especies que contaran con un perfil fitoquímico descrito.



Peperomia obtusifolia
Ruiz & Pav.



Peperomia obtusifolia
Ruiz & Pav.



Peperomia acuminata
Ruiz & Pav.

Materiales y métodos

Filtro de propiedades farmacocinéticas y predicción de toxicidad



SwissDrugDesign

Descriptores moleculares:

- Permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB)
- Inhibidores de CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4

Similitud de drogas:

- Lipinski: $PM < 500$, $MLOGP \leq 15$, $N \text{ u } O \leq 10$ y $NH \text{ u } OH \leq 5$.
- Ghose: $160 \leq PM \leq 480$, $-0.4 \leq WLOGP \leq 5.6$, $40 \leq MR \leq 130$, $20 \leq \text{átomos} \leq 70$.
- Veber: $TPSA \leq 140$.
- Muegge: $200 \leq PM \leq 600$, $-2 \leq XLOGP \leq 5$, $TPSA \leq 150$.

Deep-PK

Toxicidad:

- Aves, abejas, crustáceos
- Micronúcleos, carcinogénesis, irritación ocular, bloqueador hERG y daño de riñón
- Predicción indicó "Seguro" ≤ 1 y "tóxico" ≥ 1 .

Descriptores moleculares:

- Biodisponibilidad máximo 0.55

Ensayos de estructura de interferencia:

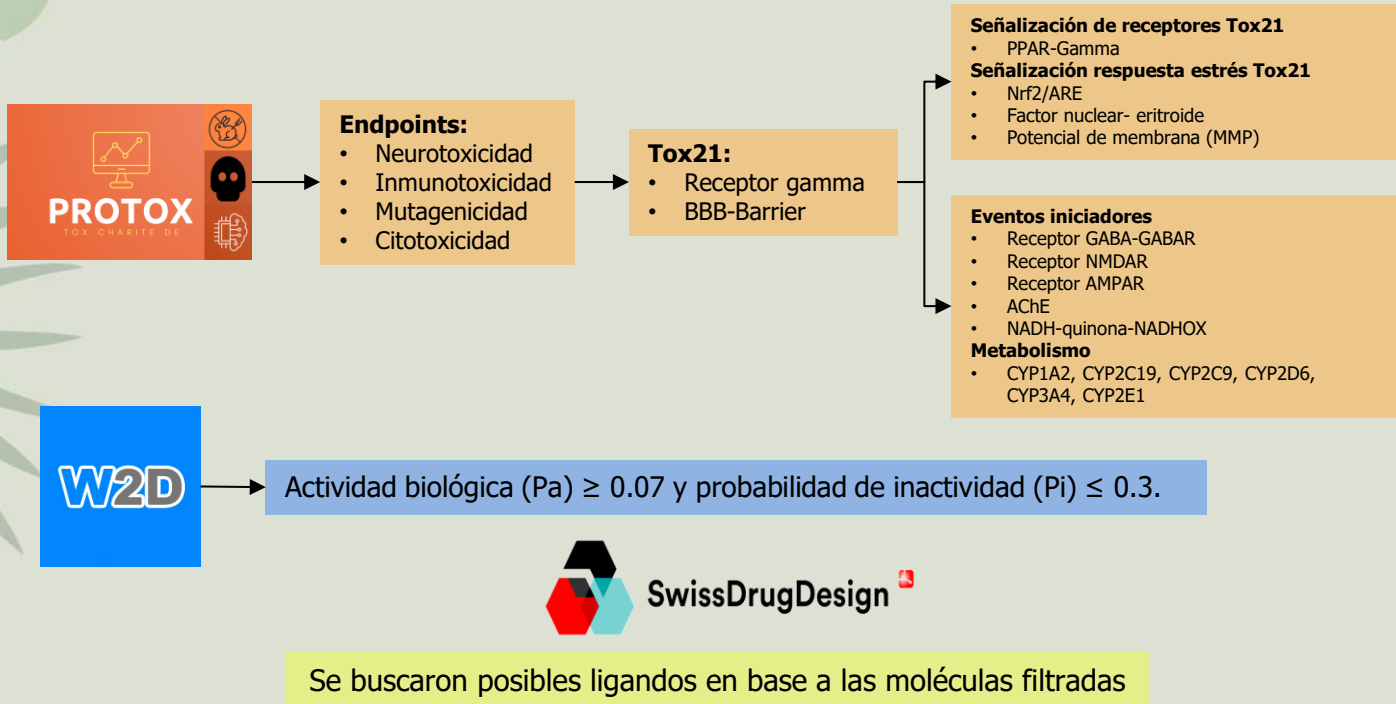
- Ensayos de estructura de interferencia (PAINS) = 0, alerta estructura (Brenk) = 0 y el leadlikeness ≥ 1 y accesibilidad sintética ≤ 5

(Daina, A., et al. (2017), Banerjee et al., 2024)



Materiales y métodos

Filtro de propiedades farmacocinéticas y predicción de toxicidad mediante QSAR



Materiales y métodos

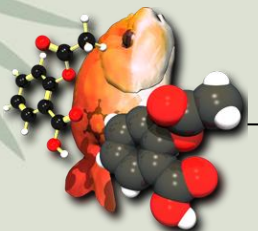
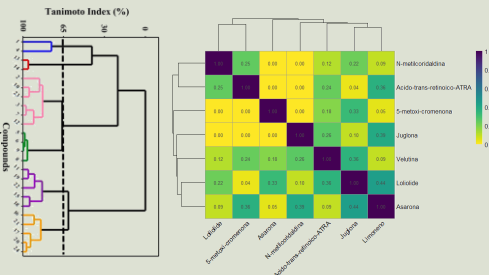
Análisis de similitud estructural

LiSiCA Software

Agglomerative nesting (AGNES)

$k = 4$

- Limoneno, Loliolide, Asarona, N-metilcoridaldina, Velutina, 5-metoxi-2-metil-2,3,8,9-tetrahidrofuro[2,3-h]-cromen-4-ona
- Acido trans retinoico – ATRA (+), Juglona (-)



OpenBabel 3.1.1

```
2
3 check_dependencies() {
4     local dependencies=( "youtube-dl" "ffmpeg" )
5     for dependency in "${dependencies[@]}; do
6         if ! command -v "$dependency" >/dev/null 2>&1; then
7             echo "Error: '$dependency' is not installed."
8             return 1
9         fi
10    done
11    return 0
12 }
13
14 try_to_install_dependencies() {
15     local dependencies=( "youtube-dl" "ffmpeg" )
16
17     if [ -f /etc/os-release ]; then
18         if grep -q "debian" /etc/os-release; then
19             local command_to_install="apt install"
20         elif grep -q "arch" /etc/os-release; then
21             local command_to_install="pacman -S"
22         else
23             local command_to_install="yum install"
24         fi
25     else
26         echo "Error: OS not supported."
27     fi
28 }
```

Bash

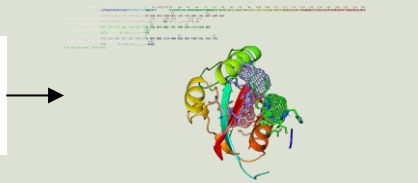
-R {compuesto de referencia} -T {compuesto objetivo}.



Linux™

Preparación de moléculas y docking molecular

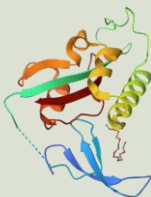
FTSite
binding site prediction



Cadena A:
Sitio 1: His59, 68, Cys113, Gli130, Phe134, Thr152 y Iso157.
Sitio 2: Lis26, Pro133 y Pro149.
Sitio 3: Asn90, Iso93, 97 y Lis146.

RCSB **PDB**
PROTEIN DATA BANK

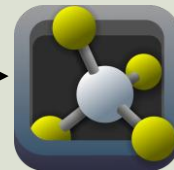
9IT1 | pdb_00009it1



- X-RAY DIFRACTION
- 2.00 Å
- *Homo sapiens*



Cargas de Gasteiger
Cargas de Kollman



1.000 repeticiones
10 mejores modelos

Resultados y discusión

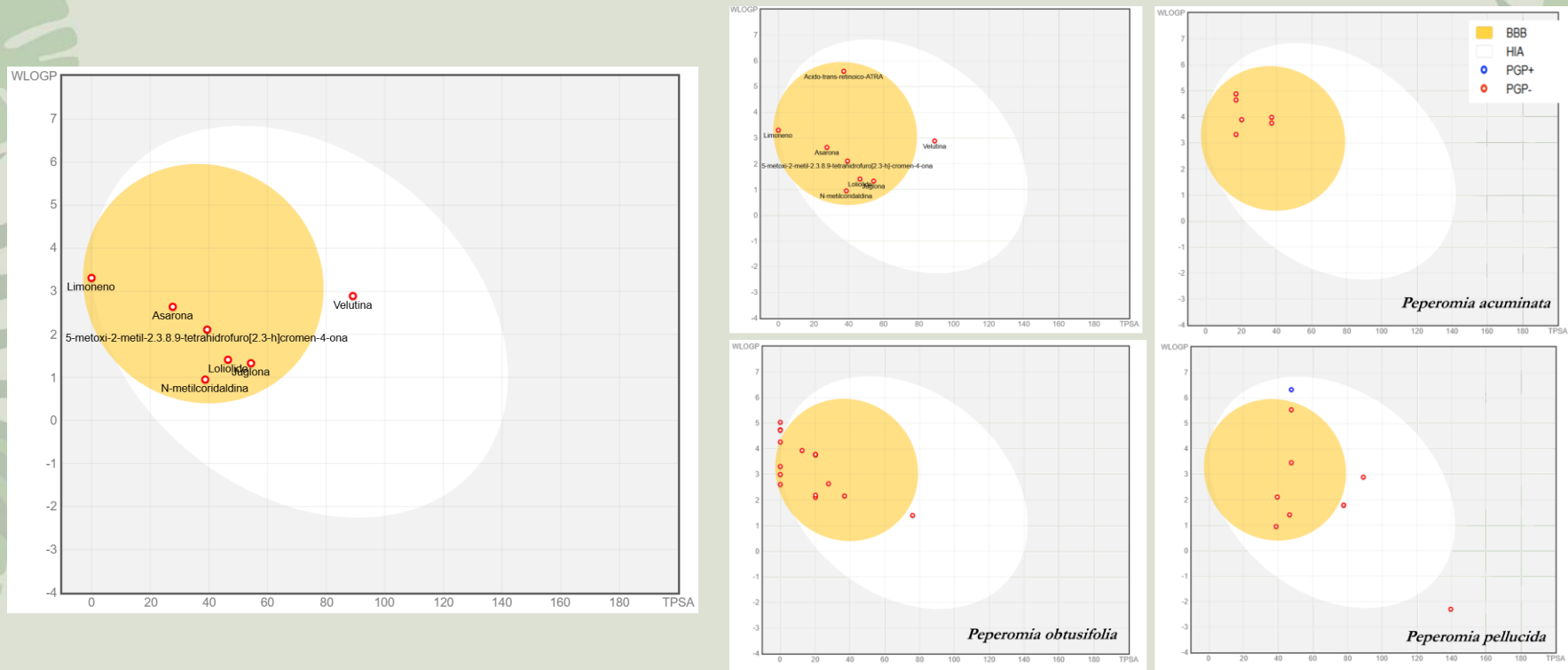


Figura 4. a. Mapa de calor de toxicidad predicha a través de diferentes descriptores moleculares y su probabilidad de interacción con cada metabolito y control; **b.** Predicción de toxicidad evaluada en Deep-pK.

Resultados y discusión

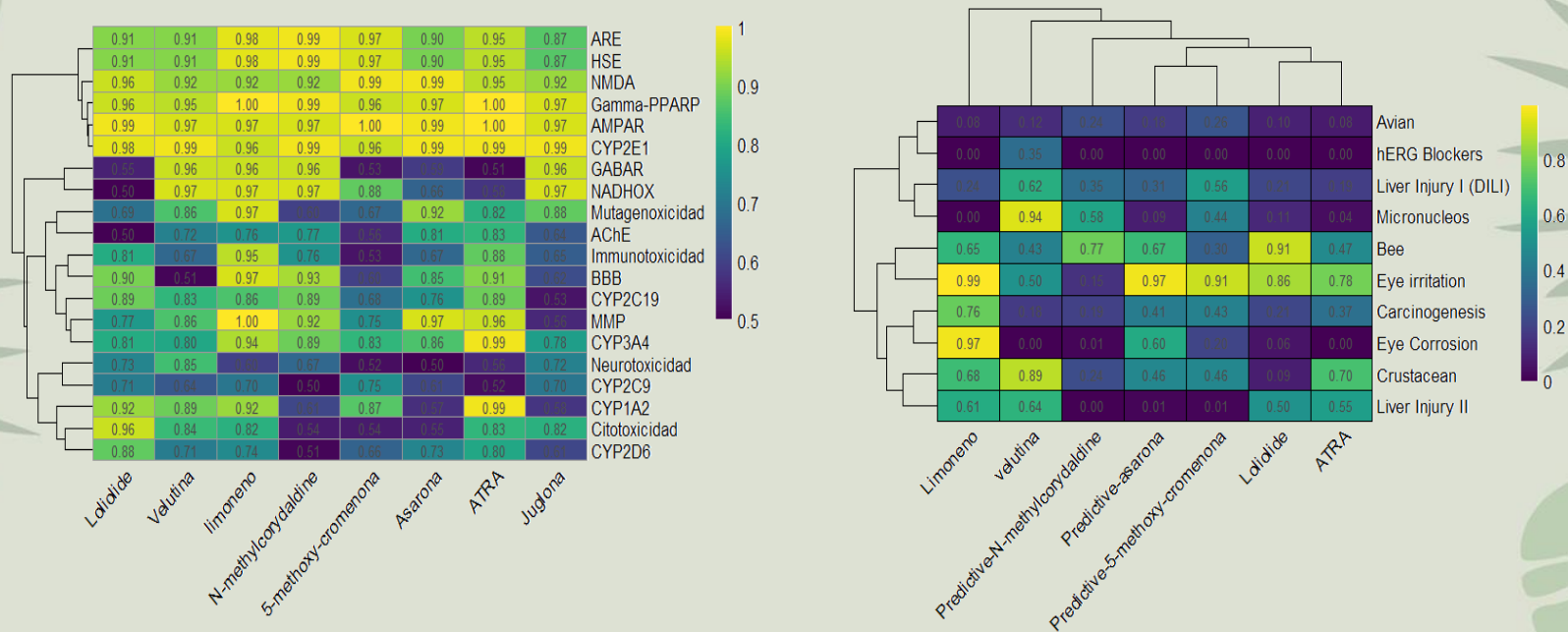


Figura 5. a. Mapa de calor de toxicidad predicha a través de diferentes descriptores moleculares y su probabilidad de interacción con cada metabolito y control; **b.** Predicción de toxicidad evaluada en Deep-pK.

Resultados y discusión

¿Cómo se interpretan estos resultados?

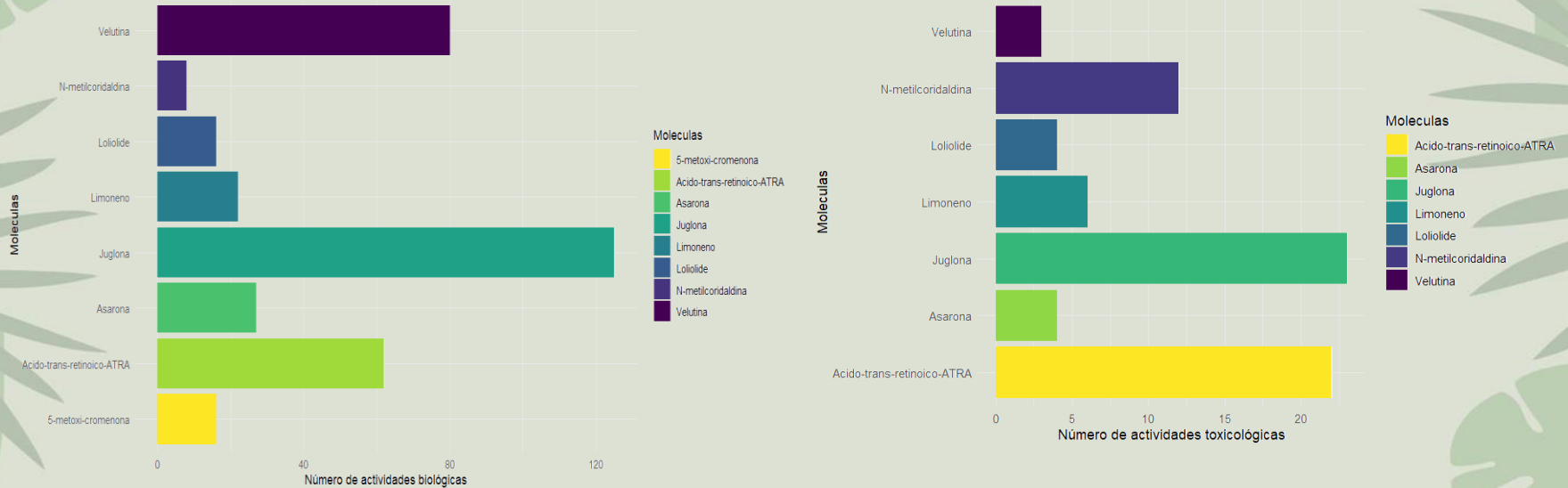


Figura 6. Cantidad de interacciones potenciales: a. Número total de actividades biológicas predichas mediante Way2Drugs para los metabolitos. Se contaron interacciones potenciales con valor de probabilidad mayor a 0.5; b. Número de actividades toxicológicas predichas.

Resultados y discusión

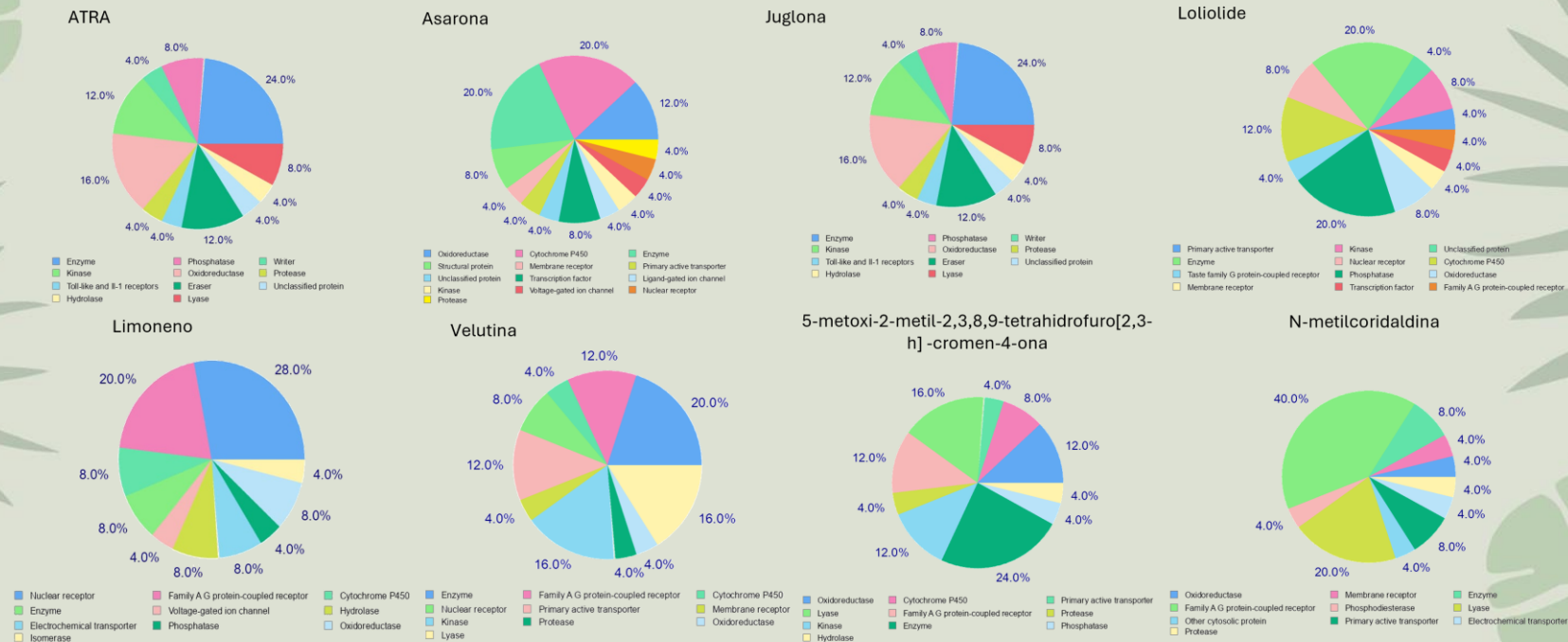


Figura 7. Distribución porcentual de las clases principales de proteínas blanco-predichas por SwissTargetPrediction para los metabolitos y controles seleccionados. Se muestran las diez clases con mayor probabilidad de interacción, evidenciando similitudes y diferencias en los perfiles de afinidad molecular.

Resultados y discusión

¿Cómo se interpretan estos resultados?

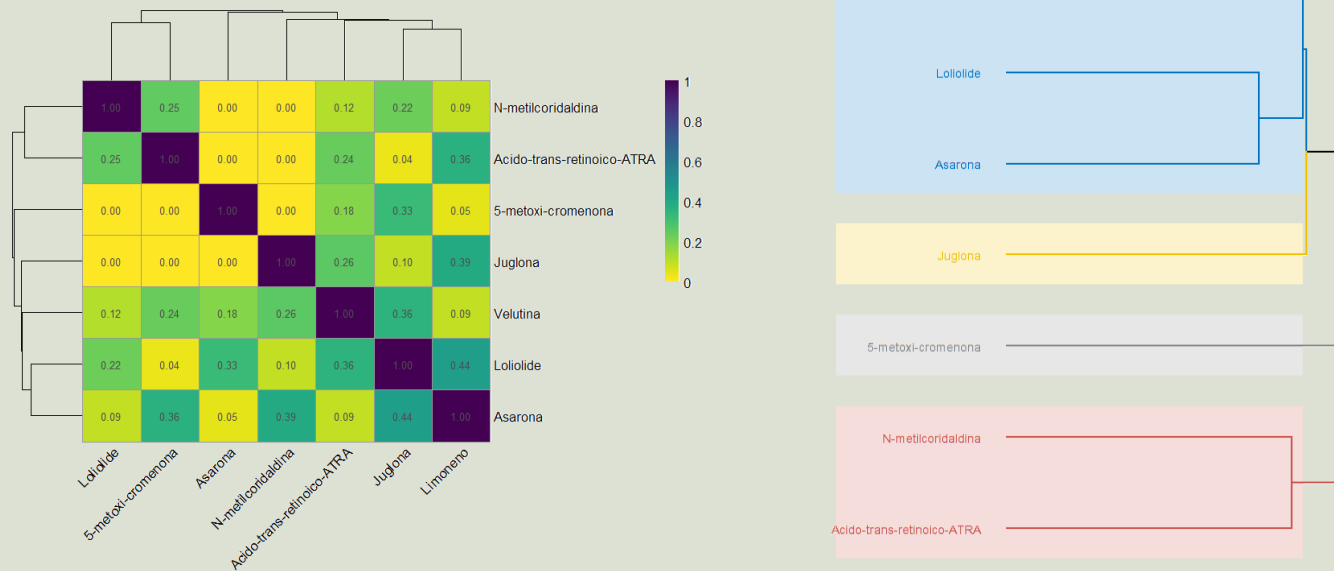


Figura 8. a. Dendrograma de agrupamiento jerárquico construido con el método *average* sobre distancias euclidianas derivadas del índice de Tanimoto; **b.** Mapa de calor de similitud estructural basado en el coeficiente de Tanimoto a través de LiSiCa; **c.** Dendrograma de agrupamiento estructural a partir del cálculo reportado.

Resultados y discusión

• ¿Por qué las interacciones fueron principalmente por puentes de hidrógenos?

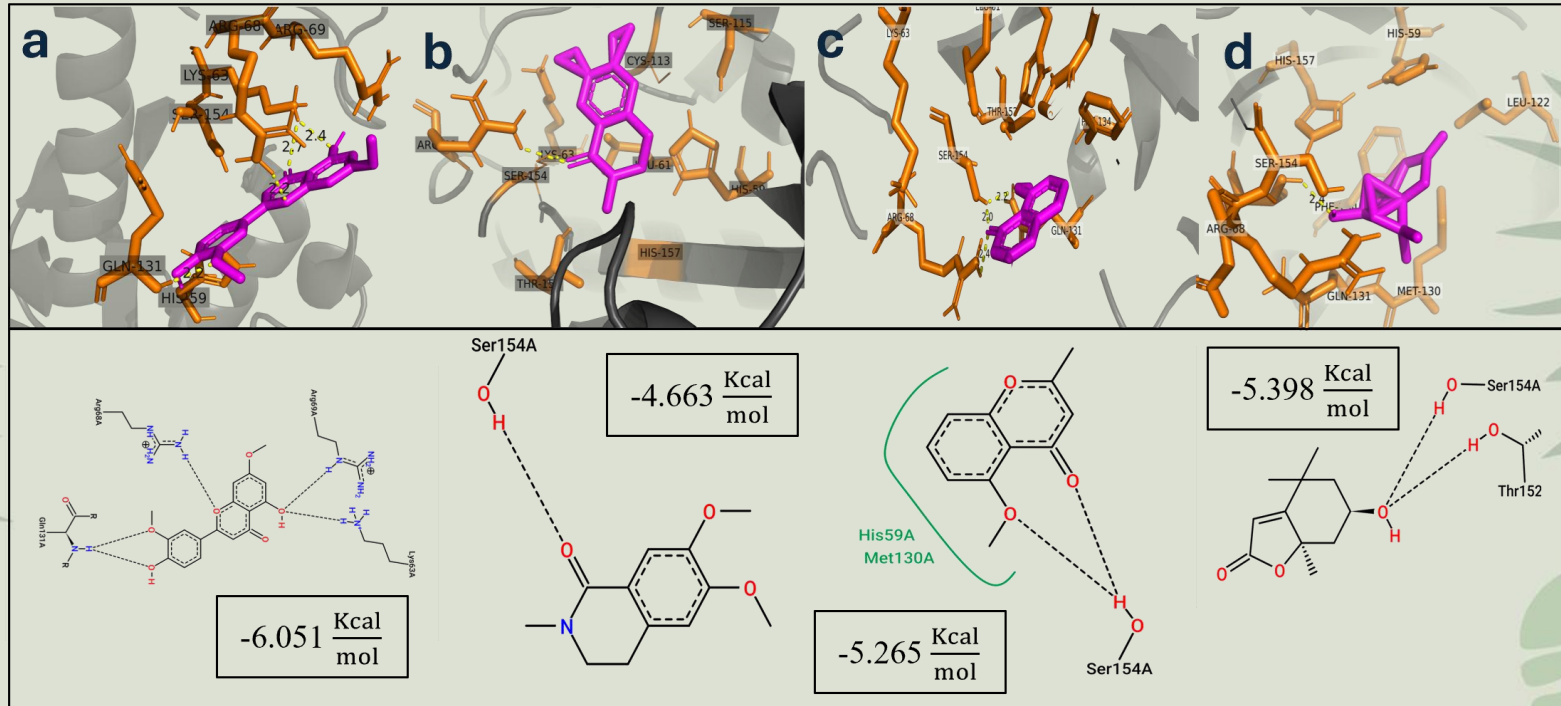


Figura 9. Interacciones con residuos como Ser154A, Arg68A, Gln131A : **a.** Velutina + Pin1; **b.** N-metilcoridaldina + Pin1; **c.** 5-metoxi-2-metil-2,3,8,9-tetrahidrofuro[2,3-h]-cromen-4-ona + Pin1; **d.** Lolilide + Pin1.

Resultados y discusión

- ¿Podría ser útil frente a la enfermedad de Alzheimer?
- ¿Qué efectos debería esperarse en la mejor interacción?
- ¿Por qué no hubo interacción entre el limoneno y la proteína Pin 1?

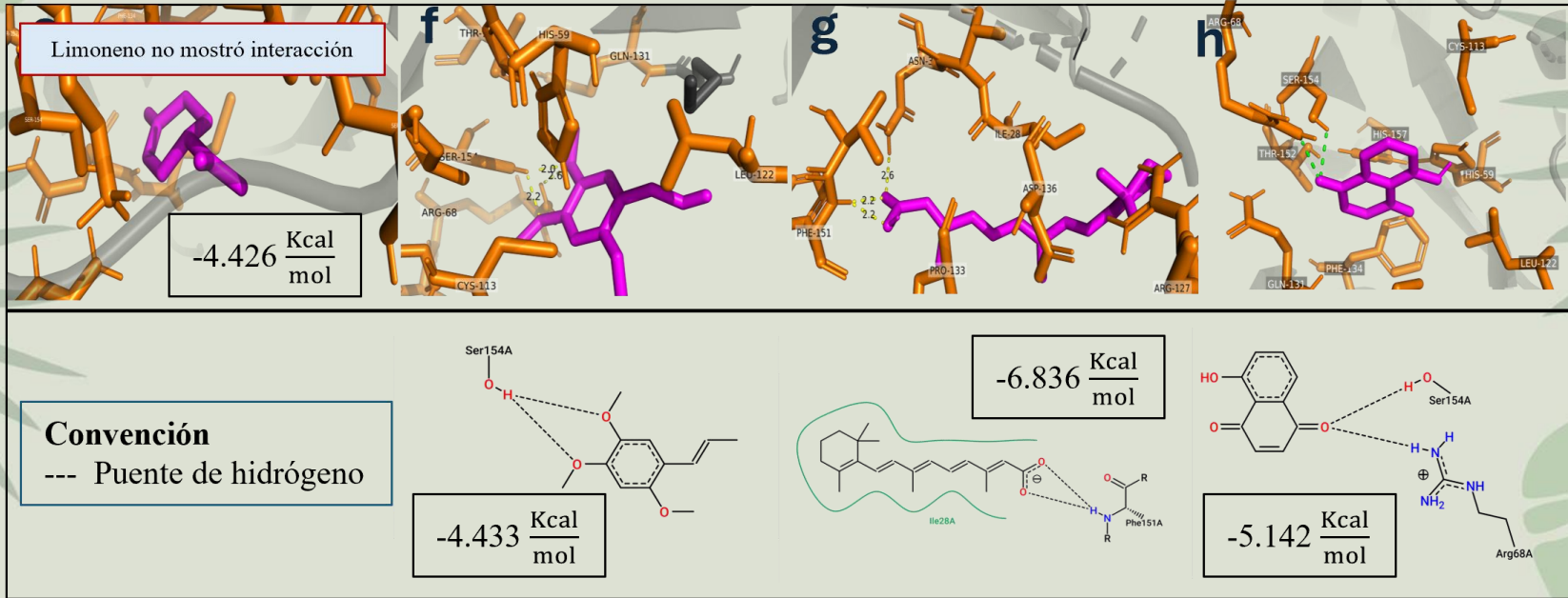


Figura 10. e. Limoneno + Pin1; f. Asarona + Pin1; g. Acido trans retinoico (ATRA) + Pin1; h. Juglona + Pin1.

Conclusiones

- La similitud de Tanimoto mostró que existe una relación relevante entre las moléculas loliolide, asarona y velutina evidenciando que al tener similitudes estructurales su comportamiento podrían ayudar en la modulación de la proteína Pin1.
- La velutina mostró 80 actividades biológicas afianzando su posible capacidad multiblanco como posible fármaco; además, se reportaron 5 puntos toxicológicos.
- La mejor afinidad fue reportada entre la interacción -6.051 Kcal/mol, mostrando una interacción moderada con la proteína prolil peptidil cis/trans isomerasa Pin 1 en el sitio catalítico His59, 68, Cis113, Gli130, Phe134, Thr152, Iso157, Lis26, Pro133, Pro149, Asn90, Iso93, 97 y Lis146.
- Los herbarios podrían convertirse en poderosos hostpots de información relevante para identificar plantas con potencial farmacológico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.



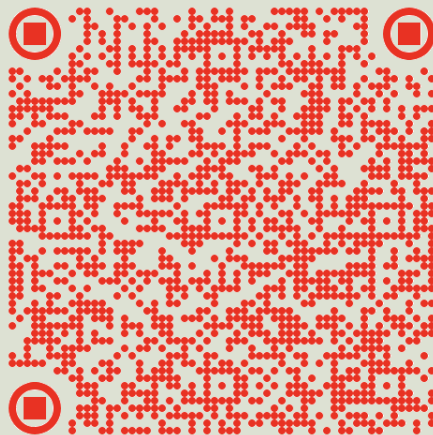
Agradecimientos



Universidad
del Cauca



Referencias



Puedes escanearme

