

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



TESIS:

**Caracterización del mecanismo molecular de la acuaporina
(aqp) en *Ancylostoma duodenale* mediante análisis *in silico***

Para optar el título profesional de:
BIÓLOGO, ESPECIALIDAD: MICROBIOLOGÍA

PRESENTADO POR:
Bach. Yhony SUMARI MISAICO

ASESOR:
Dr. Homero ANGO AGUILAR

COASESORES:
Ph.D. Diego Antonio LEONARDO CABREJOS
Mg. Juan Enrique FAYA CASTILLO

AYACUCHO - PERÚ

2025

A Dios todopoderoso, mis padres Marisol, Amelia, Efrain y hermanos. Que con mucho ahínco me ayudan a ser mejor persona.

AGRADECIMIENTO

A la gloriosa Real y Pontificia Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, y a la Escuela Profesional de Biología de la Facultad de Ciencias Biológicas, por haber contribuido de manera fundamental en mi formación profesional.

Expreso mi más sincera gratitud a mis asesores externos, el PhD. Diego Antonio Leonardo Cabrejos, investigador posdoctoral en el Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo, Brasil, y el Mg. Juan Enrique Faya Castillo, docente investigador en la Escuela de Medicina de la Universidad de Piura, Filial Lima. Aprecio profundamente su paciencia, dedicación y profesionalismo, que me han guiado en mis primeros pasos en la Biología Estructural, así como su invaluable aporte a mi desarrollo como investigador.

Asimismo, manifiesto mi profundo agradecimiento a mi asesor, el Dr. Homero Ango Aguilar, por su paciencia y valiosos consejos durante la culminación de esta tesis. Y a FOCAM del vicerrectorado de investigación de la UNSCH por el financiamiento parcial en el proyecto.

Finalmente, a mis padres y hermanos, por su constante apoyo; quienes son mi mayor inspiración y el motor que impulsa mi crecimiento tanto personal como académico.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
RESUMEN	x
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Marco conceptual	4
2.2.1. Secuencia de aminoácidos de la proteína de canal	4
2.2.2. Alineamiento múltiple de proteínas	4
2.2.3. Predicción tridimensional de proteína de canal	5
2.2.4. Docking molecular	5
2.2.5. Dinámica molecular	5
2.3. Base teórica	6
2.3.1. Enteroparasitosis	6
2.3.2. Helmintos transmitidos por el suelo	6
2.3.2.1. Anquilostomiasis o hookworm	7
2.3.2.2. <i>Ancylostoma duodenale</i>	9
2.3.2.3. Tratamiento y prevención de anquilostomiasis	12
2.3.3. Acuaporinas (AQP)	13
2.3.3.1. Familia de acuaporinas	14
2.3.3.2. Estructura de acuaporina y función molecular (AQP)	15
2.3.3.3. Mecanismo de permeación y selectividad de las acuaporinas en general	16
2.3.3.4. Regulación de las acuaporinas	17
2.3.4. Acuaporinas en parásitos	17
2.3.5. Implicaciones terapéuticas de las acuaporinas	18
III. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1. Zona de estudio	19
3.1.1. Ubicación política	19
3.2. Población y muestra	19
3.2.1. Población	19
3.2.2. Muestra	19

3.2.3.	BlastP con organismo	20
3.2.4.	Unidad experimental	20
3.3.	Metodología y recolección de datos	20
3.3.1.	Obtención y análisis de secuencia de aminoácidos de proteína de canal de <i>Ancylostoma duodenale</i>	20
3.3.2.	Comparación y alineamiento múltiple de las secuencias de aminoácidos de proteína de canal de <i>Ancylostoma duodenale</i> con acuaporinas (aqp) de <i>Caenorhabditis elegans</i> y <i>Homo sapiens</i>	20
3.3.3.	Predicción tridimensional de la proteína de canal de <i>Ancylostoma duodenale</i> 22	
3.3.4.	Docking molecular de AdAQP (acuaporina de <i>A. duodenale</i>)	23
3.3.5.	Dinámica molecular de AdAQP (acuaporina de <i>A. duodenale</i>)	24
3.4.	Tipo de investigación	25
3.5.	Análisis estadístico y visualización de datos	25
3.6.	Variable e indicadores	26
3.6.1.	Obtención y análisis de secuencia de aminoácidos de proteína de canal de <i>Ancylostoma duodenale</i>	26
3.6.2.	Comparación y alineamiento múltiple de las secuencias de aminoácidos de proteína de canal obtenida de <i>Ancylostoma duodenale</i> con acuaporinas (aqp) de <i>Caenorhabditis elegans</i> y <i>Homo sapiens</i>	26
3.6.3.	Predicción tridimensional de la proteína de canal de <i>Ancylostoma duodenale</i> 27	
3.6.4.	Docking molecular de AdAQP (acuaporina de <i>A. duodenale</i>) con cinco ligandos como potenciales inhibidores	28
3.6.5.	Dinámica molecular de AdAQP (acuaporina de <i>A. duodenale</i>) con el ligando de menor energía de afinidad	28
IV.	RESULTADOS	30
V.	DISCUSIÓN	43
VI.	CONCLUSIONES	49
VII.	RECOMENDACIONES	51
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
	ANEXOS	58

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Clasificación principal de los helmintos.	7
Tabla 2. Medicamentos utilizados en el tratamiento de las anquilostomiasis.	13
Tabla 3. Resumen de los principales disolventes y solutos moleculares que permean las acuaporinas procariontes y eucariotas.	14
Tabla 4. Secuencia de aminoácidos de proteína de canal de familia MIP de <i>Ancylostoma duodenale</i> en formato FASTA.	20
Tabla 5. Muestra el resultado de BlastP de la proteína de interés (Proteína de canal de <i>A. duodenale</i>) con <i>Caenorhabditis elegans</i> (Ce) taxid:6239.	21
Tabla 6. Muestra el resultado de BlastP de la proteína de interés (Proteína de canal de <i>A. duodenale</i>) con <i>Homo sapiens</i> (Hs) taxid:9606.	22
Tabla 7. Resultados del docking molecular ciego realizado con AutoDock Vina para cinco fármacos antiparasitarios dirigidos contra <i>A. duodenale</i> y el glicerol	36

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Distribución de la infección por anquilostomas y prevalencia estimada de anemia debido a la infección por anquilostomas	9
Figura 2. Características morfológicas de <i>Ancyclostoma duodenale</i>	10
Figura 3. Ciclo biológico de <i>Ancyclostoma duodenale</i>	12
Figura 4. Muestra la arquitectura de hAQP10.	15
Figura 5. Ilustra la estructura y el mecanismo de permeación y selectividad del monómero de AQP1	17
Figura 6. El alineamiento múltiple de las secuencias de aminoácidos de la proteína de canal de <i>Ancyclostoma duodenale</i>	30
Figura 7. La figura muestra el análisis de predicción de regiones transmembrana de la proteína de canal de la familia MIP de <i>Ancyclostoma duodenale</i> , realizado mediante TMHMM	31
Figura 8. De la predicción tridimensional de la proteína de canal de <i>A. duodenale</i> , muestra la cobertura de la secuencia de aminoácidos utilizada para la predicción 3D.	32
Figura 9. Predicción tridimensional de la proteína de canal de <i>A. duodenale</i> .	33
Figura 10. Índice LDDT (Local Distance Difference Test), una métrica que evalúa la confianza en la predicción estructural para cada posición	34
Figura 11. La figura muestra la predicción Rank1 relajado de AphaFold2 (A) dimensional y (B) tridimensional	35
Figura 12. Interacción molecular entre la acuaporina de <i>Ancyclostoma duodenale</i> (AdAQP) y el albendazol	37
Figura 13. Muestra la interacción molecular entre la acuaporina de <i>Ancyclostoma duodenale</i> (AdAQP) y el mebendazol	38
Figura 14. Las imágenes muestran la interacción molecular entre la acuaporina de <i>Ancyclostoma duodenale</i> (AdAQP) y el praziquantel en dos conformaciones obtenidas mediante docking molecular	39
Figura 15. Comportamiento de radio de giro (Rg) de la dinámica molecular	40
Figura 16. RMSD de la acuaporina de <i>A. duodenale</i> y los fármacos	41
Figura 17. RMSF y propuesta de mecanismo alostérico en la AdAQP con fármacos	42

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
ANEXO 1. Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con albendazole, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la conformación 1 y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.	59
ANEXO 2. Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con mebendazole, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la conformación 1 y de mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.	62
ANEXO 3. Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con cada praziquantel, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la conformación 1 y 3 y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.	65
ANEXO 4. Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con pyrantel, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la conformación 3 y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.	67
ANEXO 5. Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con tribendimidine, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la conformación 1 y 2 pero caen en el canal externo de la proteína y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.	69
ANEXO 6. Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con el glicerol, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la conformación 1 pero caen en el canal externo de la proteína y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.	72
ANEXO 7. Las figuras muestran la interacción molecular entre la acuaporina de <i>Ancylostoma duodenale</i> (AdAQP) y el pyrantel.	74

ANEXO 8. Las imágenes muestran la interacción molecular entre la acuaporina de <i>Ancylostoma duodenale</i> (AdAQP) y la tribendimidina.	75
ANEXO 9. Las figuras muestran la interacción del glicerol con la acuaporina de <i>Ancylostoma duodenale</i> (AdAQP), sirviendo como referencia por su permeabilidad característica en acuagliceroporinas.	76
ANEXO 10. Fotografías de evidencias de las simulaciones	77
ANEXO 11. Lista de abreviaturas	78
ANEXO 12. Matriz de consistencia	81

RESUMEN

La anquilostomiasis, provocada por *Ancylostoma duodenale*, es una enfermedad parasitaria que representa un importante problema de salud pública a nivel global, afectando especialmente a poblaciones con acceso limitado a servicios de saneamiento. En este estudio, se identificó y caracterizó una proteína de canal perteneciente a la familia de acuaporinas (AdAQP) en *A. duodenale*, a través de un enfoque computacional *in silico* orientado a evaluar su estructura, función y potencial como blanco terapéutico. Mediante el análisis de secuencias y alineamientos múltiples con acuaporinas de *Caenorhabditis elegans* y *Homo sapiens*, se confirmó su clasificación dentro de la familia MIP (proteínas intrínsecas de membrana), observándose regiones conservadas relevantes como los motivos NPA, fundamentales para su funcionalidad. La predicción estructural realizada con AlphaFold2 reveló una arquitectura con seis hélices transmembrana, en concordancia con las características típicas de las acuaporinas. Los estudios de docking molecular permitieron explorar la interacción entre AdAQP y diversos fármacos antiparasitarios. Se identificaron afinidades destacadas con mebendazol (-7.6 kcal/mol), praziquantel (-7.4 kcal/mol) y albendazol (-6.0 kcal/mol). Entre los residuos más involucrados en la unión ligando-receptor se encontraron Met52, Cys55, Ala138, Phe146 y Tyr234, mediante interacciones como puentes de hidrógeno, enlaces pi-alquilo y fuerzas hidrofóbicas. Estos hallazgos sugieren un potencial efecto de los compuestos sobre la funcionalidad de AdAQP, lo que podría alterar procesos relacionados con la homeostasis del parásito. Para la simulación de estas interacciones se emplearon herramientas como Avogadro, MGLTools, AutoDock Vina, VMD y PyMOL. Los análisis dinámicos mostraron que la proteína mantiene una conformación estable durante los 100 ns de simulación, incluso al interactuar con mebendazol, albendazol y praziquantel. El comportamiento del radio de giro y el RMSD indicaron que no se producen alteraciones estructurales importantes, lo que refleja que la unión de los ligandos no compromete la estabilidad global del canal. Además, el análisis de RMSF reveló fluctuaciones localizadas en regiones extracelulares (residuos 126–136) e intracelulares (66–76), lo que sugiere un posible mecanismo alostérico asociado a la interacción con los ligandos. Estos resultados refuerzan la compatibilidad estructural entre AdAQP y los fármacos estudiados, destacando su valor como diana terapéutica para el desarrollo de compuestos capaces de modular su actividad sin alterar su estructura nativa. En conjunto, la integración de predicción estructural, docking molecular y dinámica molecular permitió caracterizar funcionalmente a AdAQP, identificando nuevas oportunidades para el diseño de terapias antiparasitarias dirigidas a este canal.

Palabras clave: Acuaporinas, *Ancylostoma duodenale*, *in silico*, anquilostomiasis, biología estructural, inhibidores selectivos, docking molecular, dinámica molecular.

I. INTRODUCCIÓN

La anquilostomiasis continúa siendo un problema de salud pública de gran magnitud en regiones tropicales y subtropicales con acceso limitado a saneamiento y medidas de control antiparasitario, afectando aproximadamente a mil millones de personas en el mundo. Esta infección, causada principalmente por el nemátodo hematófago *Ancylostoma duodenale* (Chevalier et al., 2002; Loukas et al., 2016). Provoca una pérdida constante de sangre en el huésped que deriva en anemia severa, las consecuencias son especialmente graves para niños y mujeres embarazadas, lo que puede resultar en déficits nutricionales y cognitivos graves (Loukas et al., 2021).

En la búsqueda de nuevos blancos farmacológicos, las acuaporinas (AQPs) han surgido como un objetivo prometedor. Estas proteínas de membrana son esenciales para el parásito, ya que regulan su homeostasis osmótica mediante el transporte de agua y pequeños solutos (Song et al., 2014); pertenecen a la familia de proteínas intrínsecas de membrana (MIP) y se caracterizan por poseer motivos altamente conservados como el NPA (Asn-Pro-Ala) y filtros de selectividad (Finn & Cerdá, 2015). A pesar de que las AQPs han sido ampliamente estudiadas en humanos y otros organismos, existe un vacío de conocimiento significativo sobre su papel y estructura en parásitos como *A. duodenale*. Esta brecha es precisamente lo que las convierte en un objetivo atractivo: atacar una estructura vital para el parásito que podría ser distinta a la humana (Roche & Törnroth-Horsefield, 2017).

Por ello, el presente estudio, se enfocó en la caracterización molecular de la acuaporina de *A. duodenale* (AdAQP) utilizando herramientas de análisis *in silico*, con el objetivo fue dilucidar su estructura, funcionalidad y potencial como diana terapéutica contra la anquilostomiasis. Para lograrlo, se emplearon múltiples enfoques bioinformáticos, incluyendo la búsqueda y análisis de secuencias de proteínas en bases de datos públicas (NCBI), alineamiento múltiple con acuaporinas de organismos modelo (*Caenorhabditis elegans* y *Homo sapiens*), predicción tridimensional con AlphaFold2, acoplamiento molecular con fármacos antiparasitarios conocidos y simulaciones de dinámica molecular. Estas últimas nos permitieron evaluar la estabilidad de la AdAQP y su interacción con posibles inhibidores potenciales.

El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra helmintos es un desafío crítico debido a la creciente resistencia a los fármacos convencionales. En este contexto, la identificación de residuos clave en la interacción de AdAQP con compuestos como

albendazol, mebendazol y praziquantel podría permitir el diseño de inhibidores específicos que afecten la homeostasis del parásito sin comprometer las acuaporinas humanas (Chen et al., 2024). En definitiva, este trabajo busca aportar información crucial sobre la estabilidad y regulación de AdAQP, con la meta de abrir caminos para el desarrollo de tratamientos antiparasitarios más selectivos y eficaces. Por ello se planteó los siguientes objetivos:

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar y caracterizar el mecanismo molecular de la acuaporina presente en *Ancylostoma duodenale* utilizando herramientas y técnicas *in silico*.

Objetivos específicos:

1. Obtener y analizar la secuencia de aminoácidos de proteína de canal de *Ancylostoma duodenale* a partir de bases públicas y secuencias disponibles.
2. Comparar la secuencia de aminoácidos de proteínas de canal de *Ancylostoma duodenale* con acuaporina (AQP) de *Caenorhabditis elegans* y *Homo Sapiens* mediante alineamiento múltiple.
3. Realizar la predicción tridimensional de la secuencia de proteína de canal de *Ancylostoma duodenale* mediante AlphaFold2.
4. Determinar el acoplamiento molecular de acuaporina (AQP) de *Ancylostoma duodenale* frente a posibles inhibidores potenciales.
5. Determinar mediante simulaciones de dinámica molecular la acuaporina (AQP) de *Ancylostoma duodenale* para explorar y comprender su comportamiento.
6. Identificar los residuos clave y las regiones estructurales relevantes para la interacción de la acuaporina (AQP) con moléculas de agua y otros posibles sustratos.
7. Evaluar la presencia y función de posibles sitios de regulación en la estructura de la acuaporina (AQP), lo que proporcionará información valiosa sobre su posible modulación.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Chen et al., (2024), en el estudio titulado "Structural insights into drug transport by an aquaglyceroporin" analiza la estructura y el mecanismo de transporte de medicamentos a través de la aquagliceroporina 2 de *Trypanosoma brucei* (TbAQP2). Este trabajo es relevante porque describe cómo esta proteína facilita la permeación de fármacos como pentamidina y melarsoprol, usados para tratar la tripanosomiasis humana. Utilizando criomicroscopía electrónica de alta resolución (resoluciones de 2,45 a 3,0 Å) en complejos con pentamidina y melarsoprol, los investigadores mapearon el túnel de conducción de la proteína, el cual presenta un filtro de selectividad ampliado y un cuello hidrofóbico capaz de acomodar estas moléculas de gran tamaño. Simulaciones dinámico-moleculares revelaron la formación de enlaces de hidrógeno y múltiples interacciones hidrofóbicas entre los residuos clave del canal (como I110, L264 y A259) y los fármacos. Además, se observaron configuraciones específicas para cada sustrato, como el plegado extendido de la pentamidina y la conformación planar del melarsoprol, que son esenciales para su transporte. Ensayos funcionales en células HEK293 confirmaron la capacidad de TbAQP2 para mediar el rápido transporte de estos compuestos, mientras que simulaciones de energía libre mostraron que el potencial de membrana negativo favorece la entrada de pentamidina al citoplasma. Este trabajo no solo aporta una comprensión detallada de los mecanismos moleculares del transporte de fármacos, sino que también abre nuevas perspectivas para diseñar análogos con mayor eficacia terapéutica y menor toxicidad, lo que podría revolucionar el tratamiento de la tripanosomiasis.

(Gotfryd et al., 2018), en el estudio titulado "Human adipose glycerol flux is regulated by a pH gate in AQP10" investigaron cómo la aquagliceroporina10 (AQP 10) regula el flujo de glicerol en adipocitos humanos. Su trabajo se centró en la respuesta a cambios en el pH intracelular, un proceso crítico durante la lipólisis. Utilizando una combinación de técnicas estructurales, biofísicas y funcionales, los autores determinaron la estructura cristalina de AQP 10 a 2,3 Å de resolución e identificaron un mecanismo de compuerta dependiente del pH en el extremo citoplasmático del canal. Los investigadores observaron un fenómeno clave en ensayos con vesículas de membrana: mientras la permeabilidad al agua se mantenía constante, el paso de glicerol a través de AQP 10 aumentaba de forma significativa en condiciones de pH ácido (pH 5.5), similares a las que ocurren durante la lipólisis. Atribuyeron este aumento a la protonación de un residuo

específico, la histidina 80 (H80), que proponían como el sensor de pH del canal. Para confirmar el papel central de H80, recurrieron a experimentos con levaduras modificadas genéticamente para expresar AQP10. De manera reveladora, una mutación en ese residuo (H80A) fue suficiente para inhibir por completo el flujo de glicerol, confirmando así su función como el interruptor principal de la regulación. Para comprender el mecanismo a nivel atómico, las simulaciones de dinámica molecular revelaron cómo la doble protonación de H80 ensancha físicamente el canal, lo que facilita el paso del glicerol. Finalmente, mediante estudios de inmunofluorescencia, confirmaron la localización de AQP10 en las membranas de los adipocitos humanos. En conjunto, estos resultados permitieron a los autores proponer un modelo detallado sobre cómo la regulación del pH media el flujo de glicerol, sugiriendo que el diseño de moduladores para esta compuerta podría abrir nuevas estrategias terapéuticas contra la obesidad y otros trastornos metabólicos.

2.2. Marco conceptual

2.2.1. Secuencia de aminoácidos de la proteína de canal

La secuencia de aminoácidos representa la estructura primaria de una proteína y constituye la base sobre la cual se definen sus funciones biológicas. En el caso de las proteínas de canal, esta secuencia influye directamente en el plegamiento tridimensional, afectando así su capacidad para formar estructuras secundarias y terciarias específicas. Estas proteínas participan activamente en el transporte selectivo de moléculas a través de las membranas celulares, y son determinados residuos los que configuran su selectividad y funcionalidad. El análisis de dicha secuencia mediante herramientas bioinformáticas y bases de datos como NCBI permite inferir aspectos estructurales y funcionales relevantes, fundamentales para comprender su papel en procesos biológicos esenciales (Nelson & Cox, 2018).

2.2.2. Alineamiento múltiple de proteínas

Es una herramienta clave en bioinformática, que permite comparar proteínas relacionadas para identificar regiones conservadas. Estas regiones pueden indicar dominios funcionales o estructurales relevantes y permiten estudiar relaciones evolutivas entre proteínas (Notredame et al., 2000). Asimismo, esta técnica posibilita la predicción de estructuras basadas en homología, aportando datos relevantes sobre la función y evolución de proteínas poco caracterizadas. Al destacar patrones conservados, el alineamiento múltiple también facilita el planteamiento de hipótesis sobre funciones específicas (Nelson & Cox, 2018).

2.2.3. Predicción tridimensional de proteína de canal

La estructura tridimensional de una proteína está estrechamente ligada a su función biológica. En el caso de las proteínas de canal, esta relación resulta clave para entender cómo permiten el paso de sustancias a través de la membrana celular (Nelson & Cox, 2018). Tecnologías recientes, como AlphaFold2, han revolucionado la predicción estructural, logrando modelos precisos a partir de secuencias primarias, superando las limitaciones de métodos experimentales. Estas herramientas permiten no solo conocer la arquitectura de la proteína, sino también identificar posibles sitios activos y dianas terapéuticas (Jumper et al., 2021).

2.2.4. Docking molecular

Es una metodología computacional que permite modelar la interacción entre una molécula pequeña, como un ligando o fármaco, y una macromolécula, como una proteína. Su objetivo principal es predecir el modo de unión en el sitio activo y estimar la afinidad de la interacción. Este análisis se basa en algoritmos que exploran el espacio conformacional y energético del complejo molecular, identificando configuraciones estables con potencial funcional. Herramientas como AutoDock y AutoDock Vina han ampliado considerablemente su uso, contribuyendo al diseño racional de fármacos e inhibidores específicos (Morris & Lim-Wilby, 2008; Goodsell & Olson, 1990; Trott & Olson, 2010).

2.2.5. Dinámica molecular

Permite simular el movimiento de los átomos en biomoléculas a lo largo del tiempo, proporcionando información detallada sobre su comportamiento estructural y termodinámico. Esta técnica combina modelos físicos con ecuaciones de movimiento de Newton para describir procesos a escala atómica. Gracias a simulaciones en solventes y condiciones fisiológicas, es posible analizar la estabilidad, flexibilidad y posibles sitios funcionales de proteínas, ácidos nucleicos y otros sistemas biológicos. En biología estructural, representa una herramienta fundamental para estudiar interacciones moleculares complejas y evaluar el impacto de mutaciones o ligandos sobre la dinámica de la proteína (Lindahl, 2008; Kukol, 2008; Karplus & McCammon, 2002).

2.3. Base teórica

2.3.1. Enteroparasitosis

Son infecciones causadas por parásitos intestinales de la clase de los helmintos, conocidas como enteroparasitosis (Alameida et al., 2022). Constituyen un problema socioeconómico relevante en regiones subdesarrolladas y en vías de desarrollo, y están relacionadas con la falta de saneamiento y la higiene deficiente, lo que favorece el ciclo biológico y la propagación de los parásitos (Da Silva et al., 2018). Se encuentran en el intestino y pueden provocar diversas patologías como anemia y desnutrición; clínicamente estas enfermedades provocan pérdida de apetito, malabsorción intestinal y daños en la mucosa intestinal. La anemia es una de las consecuencias más graves de las enfermedades relacionadas con parásitos intestinales, ya que puede afectar gravemente a los individuos y llevarlos a la muerte (Munareto et al., 2021).

A nivel global, aproximadamente 1.500 millones de personas están infectadas por helmintos transmitidos por contacto con el suelo, lo que las convierte en una de las infecciones más comunes del mundo. En las Américas, estas infecciones afectan a un tercio de la población, con cerca de 46 millones de niños entre 1 y 14 años en riesgo de infección. Los países con mayor prevalencia de helmintiasis incluyen Brasil, Colombia, México, Bolivia, Guatemala, Haití, Honduras, Nicaragua, Perú y República Dominicana (OPS/OMS, 2024).

2.3.2. Helmintos transmitidos por el suelo

Los helmintos transmitidos por el suelo (STHs, por sus siglas en inglés) son un grupo de nematodos parásitos que afectan a los seres humanos y se encuentran principalmente en climas tropicales y subtropicales, especialmente en países de ingresos bajos y medios (Loukas et al., 2021). Estos parásitos incluyen especies como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, y *Strongyloides stercoralis*. Las infecciones por STHs se consideran una de las enfermedades tropicales desatendidas más importantes en términos de morbilidad, afectando a casi mil millones de personas en el mundo. Estas infecciones están asociadas con graves impactos en la salud pública, incluyendo desnutrición, anemia, y afectaciones en el desarrollo físico e intelectual, especialmente en niños que viven en zonas empobrecidas (Prieto-Pérez et al., 2016).

Los helmintos se clasifican en dos grandes grupos, denominados filos: Nematelminthes y Platyhelminthes. El primer grupo está compuesto por gusanos con el cuerpo cilíndrico, mientras que en el segundo grupo los gusanos tienen el cuerpo aplanado dorsoventralmente. Los principales géneros de helmintos, junto con sus

respectivas clasificaciones, se presentan en la Tabla 1. Sobresalen tres clases de parásitos: Nematoda, Cestoda y Trematoda, las cuales se abordarán por separado (Talamini, 2014).

Tabla 1. Clasificación principal de los helmintos.

Filo	Clase	Orden	Familia	Género		
Nematoda	Nematoda	Strongylida	Trichostrongylidae	<i>Haemonchus</i>		
				<i>Ostertagia</i>		
				<i>Trichostrongylus</i>		
				<i>Cooperia</i>		
			Molineidae	<i>Nematodirus</i>		
			Ancylostomatidae	<i>Ancylostoma</i>		
			Chabertiidae	<i>Oesophagostomum</i>		
			Dictyocaulidae	<i>Dictyocaulus</i>		
			Rhaditida	Strongyloididae	<i>Strongyloides</i>	
				Enoplida	Trichuridae	<i>Trichuris</i>
				Oxyurida	Oxyuridae	<i>Skirjabinema</i>
Platyhelminthes	Cestoda	Cyclophyllidea	Anoplocephalidae	<i>Moniezia</i>		
	Trematoda		Fasciolidae	<i>Fasciola</i>		
			Dicrocoeliidae	<i>Eurytrema</i>		

(Siqueira et al., 2020; Talamini, 2014)

Las infecciones por geohelmintos se encuentran entre las enfermedades tropicales desatendidas más comunes. Prácticamente todos los niños y muchos adultos, incluidos millones de mujeres embarazadas, que viven en condiciones de extrema pobreza están afectados por al menos una de estas infecciones. Aunque las infecciones por geohelmintos suelen ser enfermedades crónicas y debilitantes, no se consideran causas importantes de mortalidad a nivel mundial. Por lo tanto, su impacto en la salud pública se evalúa mediante estimaciones de prevalencia global y regional, utilizando una métrica conocida como Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD), empleada en el Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades (GBD, por sus siglas en inglés) (Loukas et al., 2021).

2.3.2.1. Anquilostomiasis o hookworm

La anquilostomiasis, hookworm o uncinariasis es una infección intestinal provocada por geohelmintos, específicamente por nematodos hematófagos de la familia *Ancylostomidae* (Carrada, 2007). Estos parásitos poseen una cápsula bucal con piezas

cortantes quitinosas, que les facilita adherirse a la mucosa intestinal de su huésped y alimentarse de su sangre. Los anquilostomas, que se transmiten a través del suelo, pueden permanecer en el intestino delgado humano durante muchos años. Su acción parasitaria genera una pérdida constante de sangre, lo que puede derivar en anemia por deficiencia de hierro (IDA), particularmente en individuos que alojan una cantidad significativa de estos gusanos adultos. Esta condición es conocida como enfermedad del anquilostoma (Loukas et al., 2021).

La anquilostomiasis es una infección causada por nematodos del suelo, como *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, los cuales residen en el intestino delgado de los humanos y provocan una significativa pérdida de sangre, especialmente en niños y mujeres embarazadas, lo que conduce a anemia moderada a severa. Esta afección es responsable de una importante carga de morbilidad, especialmente en regiones tropicales y subtropicales, afectando a millones de personas en todo el mundo (Loukas et al., 2016).

La distribución global de las infecciones por anquilostomas y la prevalencia estimada de anemia asociada con estas infecciones (figura 1). Los datos abarcan la prevalencia general de infección por anquilostomas sin distinguir entre especies parasitarias. En 2010, se estimaron 140 millones de individuos infectados en el sur de Asia, 117 millones en el África subsahariana, 77 millones en el sudeste asiático, 64 millones en el este de Asia, 30 millones en América Latina y el Caribe, 10 millones en Oceanía y 4.6 millones en el Medio Oriente y el norte de África. Oceanía tuvo la prevalencia más alta (49%), seguida por el África subsahariana (13%), el sudeste asiático (12.6%), el sur de Asia (8.6%), el este de Asia (5%) y América Latina y el Caribe (5%). Las regiones delimitadas por bordes negros muestran la tasa estimada de anemia por cada 100,000 habitantes atribuida a la infección por anquilostomas. Estos datos se basan en modelos geoestadísticos para el África subsahariana y en información empírica para otras regiones, según N. Kassebaum de la Universidad de Washington, Seattle, EE. UU (Loukas et al., 2016).

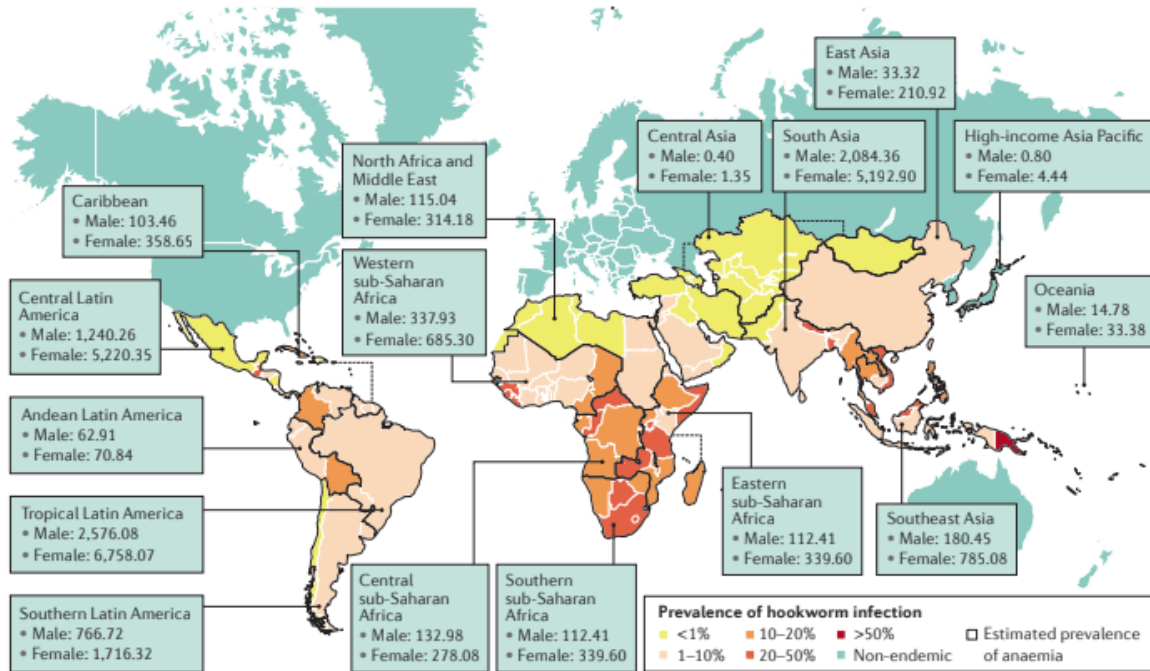


Figura 1. Distribución de la infección por anquilostomas y prevalencia estimada de anemia debido a la infección por anquilostomas (Loukas et al., 2016).

2.3.2.2. *Ancylostoma duodenale*

Es un parásito del filo Nematoda que infecta principalmente humanos y pertenece a la familia Ancylostomatidae. Este helminto es adquirido principalmente a través de la penetración cutánea, aunque también se han documentado casos de anquilostomiasis neonatal debido a la migración del parásito hacia las glándulas mamarias en mujeres lactantes. Se encuentra comúnmente en regiones del Medio Oriente, el norte de África y el sur de Europa (Siqueira et al., 2020).

En su estado adulto, el parásito tiene un cuerpo cilíndrico de color blanco-rosado. Presenta dimorfismo sexual: las hembras son más grandes, midiendo entre 10-18 mm de longitud y 600 µm de ancho, mientras que los machos miden entre 8-11 mm de longitud y 400 µm de ancho, con una bolsa copuladora bien desarrollada. Ambos presentan una curvatura característica en su extremidad. Además, poseen un par de dientes ventrales que les permiten fijarse a las paredes del intestino delgado, donde se alimentan de sangre del huésped (Siqueira et al., 2020).

- **Clasificación Taxonómica de *Ancylostoma duodenale***

Según (Siqueira et al., 2020)

Categoría	Clasificación
Reino	<i>Animalia</i>
Filo	<i>Nematoda</i>
Clase	<i>Secernentea</i>
Subclase	<i>Rhabditia</i>
Orden	<i>Strongylida</i>
Familia	<i>Ancylostomatidae</i>
Género	<i>Ancylostoma</i>
Especie	<i>Ancylostoma duodenale</i>

Fuente: Adaptado de NCBI – *The Taxonomy Database* y Arctos – *Collaborative Collection Management Solution*, 2019.



Figura 2. Características morfológicas de *Ancylostoma duodenale*: Huevos de *A. duodenale* de un tamaño de 55-60 μm por 35-40 μm (A) (Swiss THP, n.d.) y capsula bucal de *A. duodenale* con sus dos placas cortantes (B) y la bolsa copulatoria de larva adulta macho *A. duodenale* (C). (Urbano, 2020)

El principal mecanismo patológico de *Ancylostoma duodenale* es la ingestión de sangre del hospedador. El parásito utiliza sus dientes o plaquetas para adherirse a la mucosa intestinal, donde induce sangrados y daño tisular. Este daño, junto con la lisis de glóbulos rojos, causa una anemia severa, que es la complicación más común de la anquilostomiasis. Además, la carga parasitaria elevada contribuye a la malnutrición y la desnutrición proteica, lo que agrava las condiciones de los afectados. Sin embargo, los anquilostomas causan una mayor pérdida de sangre debido a la capacidad de los parásitos en su etapa adulta para ingerir un trozo de tejido del hospedador, lo que provoca un daño directo tanto mecánico como enzimático (Loukas et al., 2016). Este proceso permite al anquilostoma adulto digerir hemoglobina y absorber péptidos y aminoácidos del hospedador. Por lo tanto, la principal consecuencia de la ingestión de

sangre en grandes cantidades por parte de los anquilostomas es la anemia moderada a severa, además de la malnutrición proteica y la hipoalbuminemia (Loukas et al., 2016).

El ciclo biológico de *Ancylostoma duodenale* (Figura 3) inicia con la liberación de huevos a través de las heces del hospedador infectado. Estos huevos eclosionan en el suelo en un periodo de 1 a 2 días, liberando larvas rhabditiformes (L1). Estas larvas rhabditiformes se alimentan de materia orgánica en el suelo y pasan por dos mudas (de L1 a L2, y de L2 a L3), transformándose en larvas filariformes (L3), que constituyen el estadio infectante. Este proceso toma entre 5 y 10 días, dependiendo de las condiciones ambientales. Las larvas filariformes pueden sobrevivir en el medio ambiente durante 3 a 4 semanas en condiciones favorables, acumulándose en el suelo o en vegetación baja. Cuando las larvas filariformes (L3) entran en contacto con la piel humana, suelen penetrarla, principalmente en áreas expuestas como los pies, las manos o los glúteos. Una vez dentro del cuerpo, las larvas ingresan al sistema vascular periférico y son transportadas pasivamente a través del torrente sanguíneo hacia el corazón derecho y luego hacia la vasculatura pulmonar. En los pulmones, atraviesan los capilares alveolares y acceden al árbol bronquial, donde ascienden hacia la faringe. Desde allí, son deglutidas y transportadas al tracto gastrointestinal. En el intestino delgado, las larvas L3 maduran al estadio L4 y finalmente al estadio adulto (L5). Durante este proceso, los parásitos inmaduros desarrollan dientes característicos que utilizan para adherirse a la mucosa intestinal. Allí, se alimentan de sangre, lo que les permite crecer y alcanzar la madurez sexual. Los machos y hembras adultos copulan, y las hembras pueden producir hasta 10,000 huevos al día, que son eliminados nuevamente en las heces del hospedador. El periodo entre la infección por larvas filariformes (L3) y la producción de huevos (patencia) es de aproximadamente 6 a 8 semanas (Loukas et al., 2016).

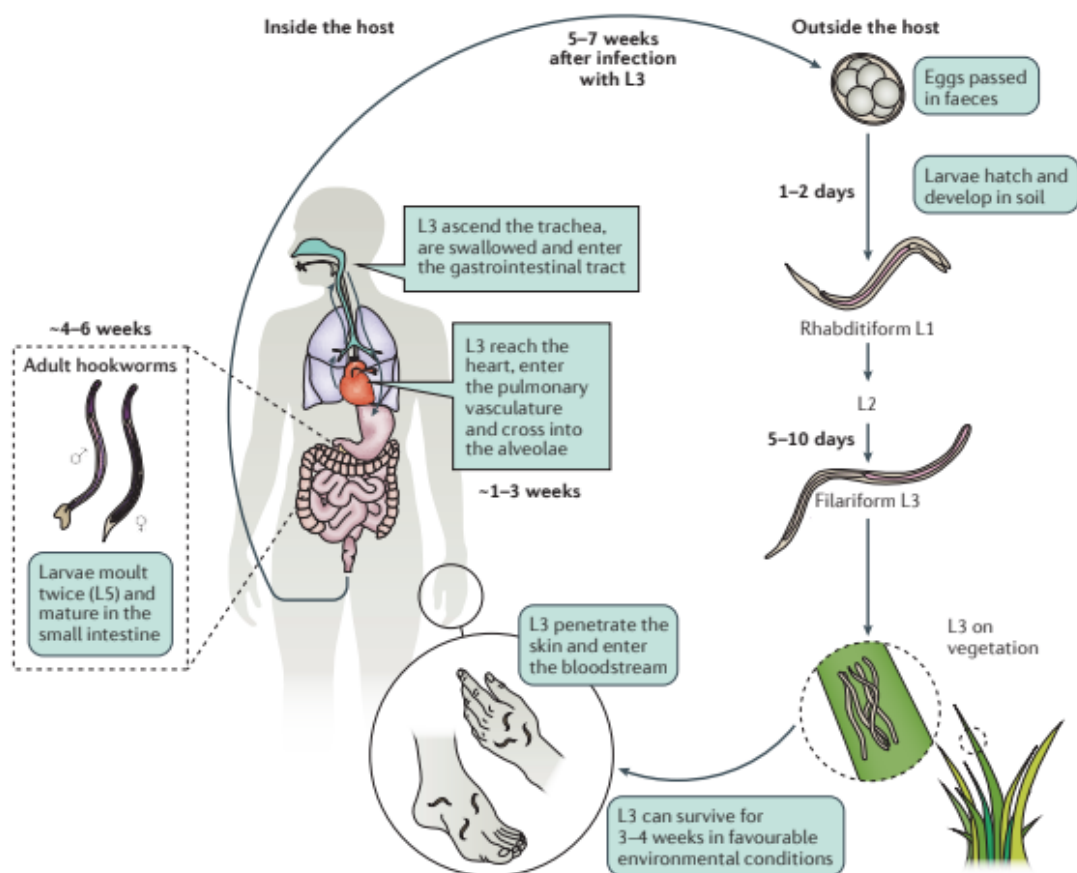


Figura 3. Ciclo biológico de *Ancylostoma duodenale* (Loukas et al., 2016).

2.3.2.3. Tratamiento y prevención de anquilostomiasis

El tratamiento de la anquilostomiasis se fundamenta en la terapia antiparasitaria y el manejo de la anemia, en caso de presentarse. Además, se consideran necesarias medidas educativas y mejoras en las condiciones sanitarias para disminuir las tasas de reinfección y la transmisión de la enfermedad. La terapia antiparasitaria utiliza medicamentos altamente efectivos, con índices de cura cercanos al 100%. La selección del medicamento depende del costo, especialmente en tratamientos en masa, y de los posibles efectos secundarios que puedan presentarse (Siqueira et al., 2020).

En pacientes gestantes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere el uso de albendazol o mebendazol (Siqueira et al., 2020) a partir del segundo trimestre de embarazo, evitando su administración en el primer trimestre debido al riesgo de efectos embriotóxicos observados en estudios preclínicos. En cuanto al manejo de la anemia, se recomienda la suplementación con sales de hierro y una dieta rica en proteínas, vitaminas y alimentos con alto contenido de vitamina C (como jugos de naranja o limón) para potenciar la absorción del hierro. La feroterapia se realiza con

sulfato ferroso, administrado tres veces al día durante aproximadamente tres meses, extendiéndose hasta alcanzar niveles normales de hemoglobina (>12 g/100 ml) (Rey Luis, 2009). En casos de intolerancia gastrointestinal, los suplementos de hierro deben administrarse junto con alimentos (Siqueira et al., 2020).

Tabla 2. Medicamentos utilizados en el tratamiento de las anquilostomiasis.

Medicamento	Dosis	Mecanismo de acción	Eficacia
Albendazol	Dosis única de 400 mg por vía oral (niños >2 años y adultos)	Inhibe la división celular y la captación de glucosa	>95%
Mebendazol	100 mg dos veces al día durante 3 días (niños y adultos)	Bloquea la captación de glucosa y aminoácidos del helminto	95-98%
Pamoato de Pirantel	10 mg/kg/día durante 3 días, o 20 mg/kg en una sola dosis	Provoca parálisis espástica del helminto	~80%

(Rey Luis, 2009; Siqueira et al., 2020; Zeibig, 2014)

2.3.3. Acuaporinas (AQP)

Las acuaporinas (AQPs) son proteínas de membrana integrales que forman canales altamente selectivos (Gotfryd et al., 2018) son una familia de canales transmembrana especializados en la conducción de agua y ciertas moléculas pequeñas no cargadas, como glicerol y urea, a través de las membranas celulares (Campbell et al., 2008). Las AQPs regulan el paso del agua a través de la membrana celular (Echevarría & Zardoya, 2006), estas proteínas desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis hídrica intracelular e intercelular (Li & Wang, 2017) regulando el flujo osmótico de agua en diversas condiciones fisiológicas y patológicas (Sachdeva & Singh, 2014).

Estructuralmente, cada monómero de AQP está compuesto por seis hélices alfa transmembrana que forman un canal central especializado en el transporte selectivo de agua. Cuatro monómeros se ensamblan en un tetrámero funcional, donde cada monómero actúa como un canal independiente. Este diseño estructural permite un transporte eficiente y exclusivo de agua mientras excluye protones, preservando la estabilidad electroquímica celular (Campbell et al., 2008).

Los avances en estudios de simulación molecular y en la obtención de estructuras de alta resolución han permitido esclarecer los mecanismos de permeabilidad al agua, exclusión de protones y especificidad de sustratos. Además, estos enfoques han arrojado luz sobre los mecanismos estructurales del gating, un

proceso que regula el flujo de agua mediante cambios conformacionales en las AQPs, frecuentemente modulados por fosforilación (Sachdeva & Singh, 2014).

2.3.3.1. Familia de acuaporinas

Las acuaporinas (AQPs) son canales de membrana altamente especializados que facilitan el transporte de agua y, en algunos casos, de solutos pequeños a través de las membranas celulares (Finn & Cerdá, 2015). Se clasifican en dos familias principales (Aponte-Santamaria, 2011):

- Acuaporinas ortodoxas: Transportan agua exclusivamente.
- Aquagliceroporinas: Conducen agua, glicerol y otros pequeños solutos neutros. Algunas también transportan gases como CO₂ y NH₃, así como metaloides como arsénico y boro (Finn & Cerdá, 2015).

Tabla 3. Resumen de los principales disolventes y solutos moleculares que permean las acuaporinas procariotas y eucariotas.

Grado de Aquaporina	Ortólogos	Permeantes
AQPs clásicas (ortodoxas)	AQP0	Agua, CO ₂
	AQP1	Agua, CO ₂ , NO, H ₂ O ₂ , NH ₃
	AQP2	Agua
	AQP4	Agua, CO ₂
	AQP5	Agua
	AQP6	Agua, glicerol, urea, aniones, NO ₃ ⁻ , CO ₂ , NH ₃
Relacionadas con AQP8	AQP8	Agua, glicerol, urea, NH ₃ , H ₂ O ₂
	TIP	Agua, glicerol, H ₂ O ₂ , NH ₃
	NIP	Agua, glicerol, formamida, arsenito, ácido bórico, ácido silícico, NH ₃
No ortodoxas	AQP11	Agua, glicerol
	AQP12	Agua, glicerol
Aquagliceroporinas	AQP3	Agua, glicerol, urea, antimonita, arsenito, polioles
	AQP7	Agua, glicerol, urea, antimonita, arsenito, NH ₃
	AQP9	Agua, glicerol, urea, carbamidas, polioles, purinas, pirimidinas, antimonita, arsenito, CO ₂ , NH ₃
	AQP10	Agua, glicerol, urea; antimonita, arsenito
Bacterias	GlpF	Agua, glicerol, urea, antimonita, arsenito, polioles, lactato

Arqueas	AqpM	Agua, glicerol
---------	------	----------------

(Finn & Cerdá, 2015)

2.3.3.2. Estructura de acuaporina y función molecular (AQP)

La estructura de las AQPs es altamente conservada y tiene una disposición tetramérica común, cada subunidad se comporta como un canal funcional (Azad et al., 2021); la topología monomérica está formado por seis hélices transmembrana (TM1-TM6) (Roche & Törnroth-Horsefield, 2017), cinco lazos conectores (A-E) estos están orientados hacia el citoplasma (intracelular) o a la cara externa (extracelular) y dos hélices parciales se pliegan hacia el centro del canal (Figura 4-A) (Finn & Cerdá, 2015). Poseen motivos característicos, como los motivos NPA (Asn-Pro-Ala) en la región central del canal, que contribuyen a la selectividad del transporte de agua e incluyen un filtro de selectividad ar/R (aromático/arginina), que controla qué moléculas pueden atravesar el canal dependiendo de su tamaño y propiedades químicas (Gotfryd et al., 2018).

Las acuaporinas forman tetrámeros funcionales (Figura 4-B), pero cada monómero actúa como un canal independiente. La organización tetramérica contribuye a la estabilidad estructural en la membrana (Gotfryd et al., 2018).

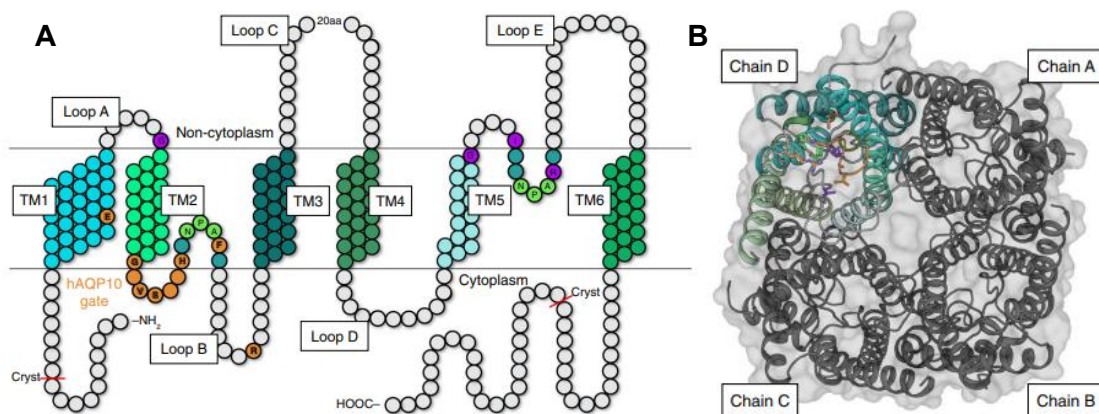


Figura 4. Muestra la arquitectura de hAQP10.

En (A) se observa la topología del monómero con 6 hélices transmembrana (TM1-TM6) conectados con cinco bucles (A-E). Resalta el papel de los motivos NPA (verde) en el transporte, el filtro de selectividad ar/R (púrpura) y la puerta citoplasmática (naranja), específica de hAQP10. En (B) se presenta la estructura tetramérica desde el lado citoplasmático (Gotfryd et al., 2018).

Sobre la función molecular las AQPs son canales proteicos que facilitan el transporte rápido y selectivo de agua a través de las membranas celulares, contribuyendo a mantener la homeostasis celular. Algunas también transportan solutos

como glicerol, urea y gases como CO₂. Su estructura única, especialmente en las regiones NPA y ar/R, previene el paso de protones al interrumpir las cadenas de protones mediante el mecanismo de Grotthuss. Además, su actividad está regulada por modificaciones postraduccionales, como fosforilación, que modulan su tráfico intracelular y su expresión en membranas específicas, adaptándose a las necesidades celulares (Finn & Cerdá, 2015).

2.3.3.3. Mecanismo de permeación y selectividad de las acuaporinas en general

Las acuaporinas (AQPs) permiten una alta tasa de permeación de agua y solutos pequeños mientras mantienen una estricta selectividad (Chen et al., 2024). Esto se logra gracias a una red de enlaces de hidrógeno finamente ajustada entre las moléculas de agua y los residuos proteicos dentro del canal, lo que reduce significativamente el costo energético del transporte. Dentro del canal, los motivos NPA son cruciales, ya que actúan como el principal punto limitante para el transporte de agua debido a la presencia de anillos hidrofóbicos. Además, la región ar/R funciona como el filtro de selectividad clave, controlando el paso de solutos específicos como glicerol y urea (Aponte-Santamaria, 2011).

Las acuaporinas combinan alta selectividad con una notable permeabilidad al agua gracias a su diseño estructural único. La forma de reloj de arena de las acuaporinas no solo permite una alta eficiencia de transporte, sino que también minimiza la disipación viscosa en las interfaces entre los nanoporos y los depósitos de agua a granel. Estudios han demostrado que las entradas cónicas con un ángulo de apertura óptimo maximizan la permeabilidad, lo que sugiere que esta forma geométrica es producto de la selección natural para un transporte hidrodinámico óptimo. Este diseño también puede inspirar la creación de nanoporos artificiales de alto rendimiento (Gravelle et al., 2013).

La permeabilidad selectiva de las acuaporinas se basa en dos características moleculares fundamentales: los motivos NPA y el filtro ar/R. Los motivos NPA crean barreras electrostáticas que interrumpen las cadenas de protones, previniendo el transporte de protones y asegurando la exclusión de moléculas cargadas. Por otro lado, el filtro ar/R determina la especificidad para solutos pequeños como agua, glicerol y urea, permitiendo un transporte selectivo. Estos mecanismos no solo garantizan una alta selectividad, sino que también optimizan la eficiencia energética en el transporte transmembrana. Además, la versatilidad funcional de las acuaporinas se refleja en su capacidad para transportar CO₂ en algunos casos (Aponte-Santamaria, 2011).

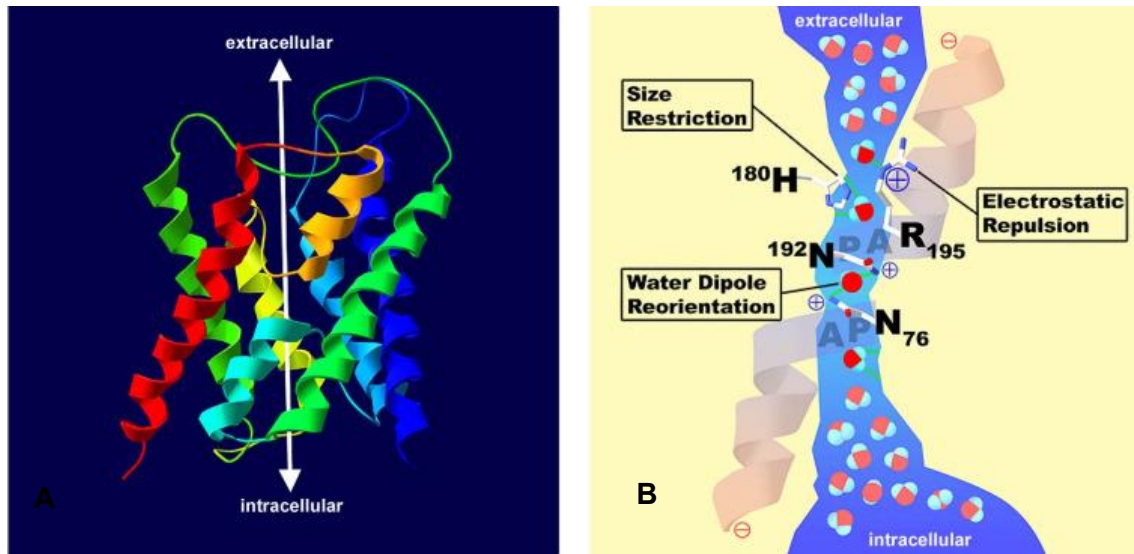


Figura 5. Ilustra la estructura y el mecanismo de permeación y selectividad del monómero de la AQP1.

En (A) muestra el monómero de cinta seis hélices transmembrana inclinados y dos bucles con hélices α cortas que forman el canal central, permitiendo el transporte de agua desde el lado extracelular al intracelular. En (B) se esquematiza el canal, destacando dos barreras principales que impiden la conducción de protones: primero, una restricción por tamaño y repulsión electrostática generada por los residuos H180 y R195; y segundo, la reorientación de dipolos inducida por los residuos N76 y N192 del motivo NPA y los dipolos parciales positivos de las hélices α en el centro del canal. Este diseño asegura la exclusión de protones y mantiene una alta selectividad y eficiencia en el transporte de agua (Agre & Kozono, 2003).

2.3.3.4. Regulación de las acuaporinas

La regulación y expresión de las AQPs varía según los tejidos y regiones celulares, permitiendo el transporte bidireccional de agua impulsado por gradientes osmóticos. Su regulación incluye mecanismos rápidos como gating (cambios conformacionales) y modificaciones en la densidad de AQPs en la membrana, controlados a nivel transcripcional, traduccional y mediante tráfico intracelular. Las modificaciones postraduccionales, como la fosforilación, son clave en su redistribución. También existe una regulación a largo plazo influenciada por hormonas sistémicas (e.g., vasopresina, insulina), moléculas locales (e.g., purinas, prostaglandinas) y factores del microambiente, como pH, osmolaridad y concentración de cationes divalentes. Estas regulaciones están relacionadas con condiciones fisiológicas y patológicas específicas (Li & Wang, 2017).

2.3.4. Acuaporinas en parásitos

- **Protozoos:** Los parásitos protozoarios como *Plasmodium falciparum* (PfAQP), *Toxoplasma gondii* (TgAQP) y *Trypanosoma brucei* (TbAQP2) utilizan acuaporinas

para el transporte de agua y glicerol, esenciales para el metabolismo energético y la biosíntesis lipídica (Song et al., 2014). Estas acuaporinas tienen propiedades únicas en cuanto a permeabilidad y estructura, como se observa en PfAQP, que facilita tanto agua como glicerol en condiciones específicas (Azad et al., 2021).

- **Helmintos:** En helmintos como *Schistosoma mansoni* (SmAQP) y *Fasciola gigantica* (FgAQP1-2), las acuaporinas regulan la homeostasis osmótica y facilitan el intercambio de solutos y agua entre el parásito y su entorno. Estas proteínas están asociadas con la permeabilidad del tegumento y tienen un papel en la resistencia a fármacos y en la viabilidad general del parásito (Song et al., 2014).

Sobre el papel en la quimioterapia de las acuaporinas en parásitos son relevantes como facilitadores en la captación de drogas antiparasitarias como el pentamidina y el melarsoprol, usados en enfermedades como la tripanosomiasis. Por ejemplo, TbAQP2 en *Trypanosoma brucei* permite la entrada de estos compuestos al parásito, destacando su importancia en el diseño de fármacos dirigidos a estas proteínas (Chen et al., 2024).

Las acuaporinas tienen una estructura conservada formada por hélices transmembrana y motivos NPA. En parásitos, modificaciones en estas regiones pueden alterar su función, como se observa en PfAQP, donde pequeños cambios estructurales optimizan el transporte de glicerol en lugar de agua (Song et al., 2014). TbAQP2 tiene un filtro de selectividad único que le permite transportar moléculas más grandes como melarsoprol y pentamidina, a diferencia de otras acuaporinas que típicamente solo transportan agua o glicerol (Chen et al., 2024).

2.3.5. Implicaciones terapéuticas de las acuaporinas

Los estudios estructurales y funcionales de las acuaporinas en parásitos son cruciales para el desarrollo de terapias que bloqueen su función y, potencialmente, debiliten al parásito sin afectar al huésped. Esto incluye explorar inhibidores específicos y estrategias combinadas para contrarrestar la resistencia a fármacos (Roche & Törnroth-Horsefield, 2017).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Zona de estudio

Dado al enfoque de la tesis implica el análisis *in silico*, la investigación se llevó a cabo principalmente en entornos de laboratorio virtual y utilizando herramientas computacionales especializadas.

- Bases de datos biológicos: Se accedió y se realizó el análisis exhaustivo de bases de datos públicos.
- Herramientas de análisis bioinformático: Se utilizó herramientas para el procesamiento de secuencias, alineamiento múltiple, predicción de estructura y análisis funcional de la acuaporina.
- Plataformas de la predicción de la estructura tridimensional: Se emplearon AlphaFold2 y generó la estructura predicha de AdAQP.
- Simulaciones *in silico*: Se llevaron a cabo de dinámica molecular para explorar y comprender el comportamiento de la proteína de canal en *Ancylostoma duodenale* en diferentes condiciones y entornos virtuales.

3.1.1. Ubicación política

Dado que la investigación se enfoca en el análisis *in silico*, no hay conexión directa con la ubicación política.

3.2. Población y muestra

3.2.1. Población

Constituida por todas las proteínas de canal de la familia MIP *Ancylostoma duodenale* almacenadas en el banco de datos de NCBI

3.2.2. Muestra

Constituida la secuencia de aminoácidos de la proteína de canal de la familia MIP *Ancylostoma duodenale*.

- GenBank: KIH57997,1
- Channel protein MIP family (*A. duodenale*): 298 aa

Criterios de inclusión.

- Mayor cantidad de longitud de aminoácidos (aa) en consulta
- No hay acuaporinas caracterizadas en *A. duodenale*

Criterios de exclusión.

- Proteínas hipotéticas
- Proteínas parciales

3.2.3. BlastP con organismo

- *Caenorhabditis elegans*
- *Homo sapiens*

3.2.4. Unidad experimental

Rodamiento de la simulación por dinámica molecular por un tiempo de 100 nanosegundos (ns) de los complejos ligando-receptor que provienen de docking molecular.

3.3. Metodología y recolección de datos

3.3.1. Obtención y análisis de secuencia de aminoácidos de proteína de canal de *Ancylostoma duodenale*

Para este estudio, se llevó a cabo la búsqueda y recuperación de las secuencias de aminoácidos de todas las proteínas de canal pertenecientes a la familia de proteínas intrínsecas de membrana (MIP) en *Ancylostoma duodenale*. Dado que las acuaporinas en este organismo no han sido caracterizadas hasta el momento, se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Posteriormente, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión con el objetivo de identificar la secuencia de aminoácidos de la proteína de canal de la familia MIP en *A. duodenale*, considerada la proteína de interés en este estudio. Finalmente, la secuencia seleccionada fue obtenida del GenBank bajo el número de acceso KIH57997.1 (NCBI, n.d.), con 298 aminoácidos y descargada en formato FASTA como se muestra en la Tabla4 para su posterior análisis.

Tabla 4. Secuencia de aminoácidos de proteína de canal de familia MIP de *Ancylostoma duodenale* en formato FASTA.

```
>KIH57997.1 channel protein, MIP family [Ancylostoma duodenale]
MDEFRERISNTLRIEDNKLIRELLAETIGTFFLLLIIGTAANIQAAASAGGNMTSCHIAWGIGFMFAVYLA
ASVSGAHLNPAISLAQCVLGNIPMWKVFLYSIAQLIGAYLGTAVSYFGHHDDLWKLDDGGIRHVTGSQATA
GLFATFSPQMSVWGSLLDQIIGTAILAGLVCLITDKRHKIPPGFVPPLAGAIMTMVAMTFGANGGFAIN
PARDLGPRLFILCAGYGWEVFSAYGFYFWIPLVGPLIGALIGAWLYKLFVGLHGLNEDLELTSKGYNVS
VPGYNGDSPRQKPPMRYQ
```

3.3.2. Comparación y alineamiento múltiple de las secuencias de aminoácidos de proteína de canal de *Ancylostoma duodenale* con acuaporinas (aqp) de *Caenorhabditis elegans* y *Homo sapiens*

Para evaluar la similitud estructural y funcional de la proteína de interés de *Ancylostoma duodenale* con acuaporinas de otras especies, se empleó el software

BLASTp (NCBI:BLAST, n.d.). Esta herramienta permitió comparar la secuencia de la proteína de canal de la familia MIP de *A. duodenale* con secuencias de referencia de *Caenorhabditis elegans* (organismo filogenéticamente cercano a *A. duodenale*) Tabla 5 y Homo sapiens (el organismo más estudiado en términos de acuaporinas) Tabla 6. A partir de este análisis, se determinaron los porcentajes de identidad y cobertura.

Tabla 5. Muestra el resultado de BlastP de la proteína de interés (Proteína de canal de *A. duodenale*) con *Caenorhabditis elegans* (Ce) taxid:6239.

Gen	Descripción	Nombre científico	Cobertura	% de identidad	aa	Accesión
Ce aqp-8	AQuaPorin or aquaglyceroporin related [<i>Caenorhabditis elegans</i>]	<i>Caenorhabditis elegans</i>	97%	71.91%	330	NP_001359963.1
						<ul style="list-style-type: none"> • Representante de AQP8 en <i>C. elegans</i>. • Mayor cantidad de longitud de aminoácidos (aa). • Contempla sitios activos que le confiere actividad, como: canal anfipático y motivos NPA.
Ce aqp-3	AQuaPorin or aquaglyceroporin related [<i>Caenorhabditis elegans</i>]	<i>Caenorhabditis elegans</i>	88%	43,98%	322	NP_001293896.1
						<ul style="list-style-type: none"> • Representante de AQP3 en <i>C. elegans</i>. • Familia de dominios de proteínas conservadas. • Cercano en número de secuencia a la proteínas de interés. • Contempla sitios activos que le confiere actividad, como: canal anfipático y motivos NPA.
Ce aqp-7	AQuaPorin or aquaglyceroporin related [<i>Caenorhabditis elegans</i>]	<u><i>Caenorhabditis elegans</i></u>	87%	41,06%	302	NP_001379301.1
						<ul style="list-style-type: none"> • Representante de AQP7 en <i>C. elegans</i>. • Mayor cantidad de longitud de aminoácidos (aa) • Contempla sitios activos que le confiere actividad, como: canal anfipático y motivos NPA.
Ce aqp-1	AQuaPorin or aquaglyceroporin related [<i>Caenorhabditis elegans</i>]	<i>Caenorhabditis elegans</i>	90%	40,43%	304	NP_495510.1
						<ul style="list-style-type: none"> • Representante de AQP1 en <i>C. elegans</i>. • Mayor cantidad de longitud de aminoácidos (aa) • Contempla sitios activos que le confiere actividad, como: canal anfipático y motivos NPA.
Ce aqp-2	AQuaPorin or aquaglyceroporin related [<i>Caenorhabditis elegans</i>]	<u><i>Caenorhabditis elegans</i></u>	90%	36,03%	290	NP_001379056.1
						<ul style="list-style-type: none"> • Representante de AQP1 en <i>C. elegans</i>. • Mayor cantidad de longitud de aminoácidos (aa) • Contempla sitios activos que le confiere actividad, como: canal anfipático y motivos NPA.

Tabla 6. Muestra el resultado de BlastP de la proteína de interés (Proteína de canal de *A. duodenale*) con *Homo sapiens* (Hs) taxid:9606.

Gen	Descripción	Nombre científico	Cobertura	% de identidad	aa	Accesión
Hs aqp-10	aquaporin-10 [<i>Homo sapiens</i>] <ul style="list-style-type: none"> • Contempla mayor información de sitios activos (ANOTADA) que le confiere actividad, como: canal anfipático, motivos NPA, glicosilación. 	<u><i>Homo sapiens</i></u>	85%	41,31%	301	<u>NP_536354.2</u>
Hs aqp-7	aquaporin-7 isoform 1 [<i>Homo sapiens</i>] <ul style="list-style-type: none"> • Representante de AQP7 en <i>H. sapiens</i>. • Considerado por ser unas de las 4 acuagliceroporinas en mamíferos • Contempla mayor información de sitios activos (ANOTADA) que le confiere actividad, como: canal anfipático, motivos NPA. 	<u><i>Homo sapiens</i></u>	88%	33,46%	342	<u>NP_001161.1</u>
Hs aqp-9	aquaporin-9 isoform 1 [<i>Homo sapiens</i>] <ul style="list-style-type: none"> • Representante de AQP9 en <i>H. sapiens</i>. • Los otros 2 resultados son eliminados por registrar menos información de sitios activos. • Contempla mayor información de sitios activos que le confiere actividad, como: canal anfipático, motivos NPA. • Mayor porcentaje de identidad. 	<u><i>Homo sapiens</i></u>	82%	40,00%	295	<u>NP_066190.2</u>
Hs aqp-3	aquaporin-3 isoform 1 [<i>Homo sapiens</i>] <ul style="list-style-type: none"> • Representante de AQP3 en <i>H. sapiens</i>. • El otro resultado es eliminado por registrar AQP3 parcial y hay menos información de sitios activos. • Contempla mayor información de sitios activos que le confiere actividad, como: canal anfipático, motivos NPA. 	<u><i>Homo sapiens</i></u>	82%	36,95%	292	<u>NP_004916.1</u>

3.3.3. Predicción tridimensional de la proteína de canal de *Ancylostoma duodenale*

La metodología empleada para la predicción tridimensional de la proteína de canal de *Ancylostoma duodenale* mediante el uso de AlphaFold2 en Google Colab se llevó a cabo en seis etapas principales, siguiendo un flujo estructurado. Primero, se realizó la preparación del entorno en Google Colab, incluyendo la configuración de los recursos necesarios y el acceso al cuaderno de trabajo de AlphaFold2. Posteriormente, se instalaron las dependencias específicas requeridas para el modelo, utilizando herramientas como Python y bibliotecas asociadas (AlphaFold2, n.d.). En la etapa tres, se preparó la secuencia de la proteína objetivo, ajustándola al formato requerido para la predicción. La cuarta etapa consistió en la ejecución del modelo, donde se generaron cinco modelos tridimensionales de la proteína (*ranked models*), tanto en estado relajado como no relajado, utilizando el archivo del cuaderno de AlphaFold2 (Jumper et al., 2021). En la quinta etapa, los datos resultantes fueron visualizados y almacenados,

incluyendo predicciones de distogramas, errores de alineación, contactos y valores $pLDDT$. Entre los modelos generados, el mejor modelo clasificado (*rank 1*) en estado relajado fue analizado visualmente mediante la herramienta PyMOL (PyMOL, n.d.), permitiendo evaluar la estructura tridimensional con mayor detalle y precisión. Finalmente, se llevó a cabo un análisis y validación de los modelos generados para determinar su precisión y utilidad en el contexto del proyecto de tesis, considerando los archivos de salida generados (.pdb, .png, y otros formatos específicos).

3.3.4. Docking molecular de AdAQP (acuaporina de *A. duodenale*)

El análisis de interacción entre ligandos y la proteína AdAQP se llevó a cabo mediante un protocolo computacional compuesto por distintas etapas cuidadosamente diseñadas, utilizando herramientas bioinformáticas ampliamente validadas. El propósito principal fue identificar y evaluar compuestos con afinidad por la acuaporina de *Ancylostoma duodenale*, con el fin de proponer posibles candidatos terapéuticos para el tratamiento de la anquilostomiasis.

En la primera etapa, los ligandos fueron seleccionados desde la base de datos PubChem (PubChem, n.d.), donde se descargaron sus estructuras químicas en formato SMILES, el cual facilita su manipulación y edición computacional. Estas estructuras se importaron al software Avogadro (Avogadro, n.d.), donde se realizó una optimización energética empleando el campo de fuerza UFF (Universal Force Field) bajo condiciones simuladas de pH 7,4. Esta etapa permitió obtener conformaciones moleculares representativas y estables, mediante el ajuste de enlaces y ángulos que reflejan un estado bioquímico más adecuado.

Simultáneamente, se trabajó con el modelo tridimensional de la proteína AdAQP. Este fue generado mediante AlphaFold2, una herramienta avanzada que predice estructuras proteicas a partir de su secuencia de aminoácidos, utilizando inteligencia artificial (Jumper et al., 2021). Posteriormente, el modelo fue refinado en PyMOL, eliminando hidrógenos redundantes y asignando cargas de Kollman para dejar el receptor listo para el proceso de docking molecular. Esta preparación estructural fue clave para asegurar una representación precisa de las interacciones receptor-ligando durante la simulación.

En la fase de docking molecular, se emplearon MGLTools (MGLTools, n.d.) y AutoDock Vina (Eberhardt et al., 2021) como herramientas principales. Mediante MGLTools, se asignaron cargas de Gasteiger a los ligandos y cargas de Kollman al receptor, asegurando que los parámetros electrostáticos fueran correctamente modelados. Además, se delimitó el espacio de búsqueda, conocido como caja de

docking, se realizó mediante un script personalizado en TCL (`get_box.tlc`), ejecutado en VMD. Este script generó un archivo de configuración (`box.dat`) que especificaba las dimensiones de la caja, centrada en las coordenadas relevantes del receptor.

El proceso de acoplamiento molecular se ejecutó con AutoDock Vina, utilizando un script en Bash (`run.sh`) diseñado para automatizar múltiples corridas independientes (hasta 100 por ligando). Cada simulación generó una conformación distinta del ligando dentro del sitio activo, evaluando la energía de enlace correspondiente. Los resultados fueron organizados en directorios específicos, facilitando su posterior análisis comparativo.

Finalmente, se seleccionaron los complejos receptor-ligando con las energías de enlace más bajas, ya que estas representan interacciones más estables desde el punto de vista estructural y farmacológico. Este análisis fue crucial para identificar los ligandos con mayor afinidad por el receptor AdAQP, contribuyendo así al diseño racional de nuevos tratamientos contra la anquilostomiasis.

3.3.5. Dinámica molecular de AdAQP (acuaporina de *A. duodenale*)

La simulación de dinámica molecular se llevó a cabo durante 100 ns utilizando YASARA (YASARA, n.d.), aplicando el campo de fuerza AMBER14 para representar las interacciones moleculares con alta precisión. El complejo ligando-receptor, generado previamente mediante docking molecular, fue cargado en YASARA y reparado usando la herramienta "Clean up structure" para corregir errores estructurales, añadiendo hidrógenos polares y eliminando moléculas de agua no esenciales, conservando aquellas críticas para las interacciones del complejo. Se definió una caja cúbica con un espacio de 10 Å entre el complejo y los límites, llenándola con agua explícita TIP3P, y se neutralizó la carga total del sistema añadiendo contraiones (Na^+ y Cl^-), ajustando la concentración de sal a 0,15 M para simular condiciones fisiológicas. Posteriormente, se realizó una minimización de energía en dos etapas: primero solo para hidrógenos y luego para todo el sistema, eliminando tensiones estructurales residuales.

La simulación se configuró para condiciones iniciales específicas, incluyendo una temperatura de 310 K controlada mediante un termostato de Langevin y una presión de 1 atm con un barostato de Berendsen. Antes de la simulación principal, se llevó a cabo un calentamiento gradual durante 20 ps para estabilizar el sistema. La simulación de producción se ejecutó durante 100 ns con un paso de integración de 2 fs, registrando datos de coordenadas y energías cada 1 ps para análisis posterior. Durante la ejecución, se monitorizó la estabilidad del sistema mediante parámetros como energía total, radio de giro (R_g), RMSD y RMSF.

El análisis posterior incluyó el cálculo del radio de giro para evaluar la compacidad global del sistema, RMSD para monitorear cambios conformacionales del complejo y RMSF para determinar la flexibilidad de los residuos del receptor. También se analizaron las energías potencial, cinética y total del sistema, y se identificaron interacciones clave entre el ligando y el receptor, como enlaces de hidrógeno y fuerzas hidrofóbicas, utilizando herramientas de análisis incluidas en YASARA. Finalmente, se generaron gráficos en alta calidad y se exportaron datos tabulares para análisis adicionales, y se guardó el sistema final tras la simulación para posibles estudios futuros. Esta metodología permitió evaluar la estabilidad estructural y dinámica del complejo bajo condiciones fisiológicas simuladas, proporcionando datos útiles para la caracterización molecular y el diseño de fármacos.

3.4. Tipo de investigación

Este estudio se enmarca dentro de la categoría de investigación básica, también conocida como investigación teórica, pura o fundamental. Su característica principal es que busca ampliar el conocimiento científico sin perseguir necesariamente una aplicación inmediata (Sampieri et al., 2014; Valderrama, 2013). El enfoque del siguiente trabajo radica en explorar los mecanismos biológicos y moleculares asociados a una proteína de canal en *A. duodenale* mediante análisis *in silico*. Esta aproximación busca establecer una base sólida para futuras investigaciones estructurales y funcionales (Hollingsworth & Dror, 2018; Karplus & McCammon, 2002).

3.5. Análisis estadístico y visualización de datos

Con el objetivo de examinar la estabilidad estructural de la proteína de canal de *Ancylostoma duodenale* y su comportamiento en interacción con distintos ligandos, se realizaron análisis estadísticos de los datos obtenidos de la dinámica molecular, se aplicaron diversos métodos estadísticos sobre los datos generados por las simulaciones de dinámica molecular. Entre los parámetros analizados se incluyeron el RMSD (Root Mean Square Deviation), RMSF (Root Mean Square Fluctuation), el radio de giro (Rg)(Best & Hummer, 2009; Lindorff-Larsen et al., 2011) y los valores de energía del sistema. Estos datos fueron procesados empleando scripts desarrollados en el entorno de programación R (R Project, n.d.), utilizando funciones de la librería ggplot2 para generar representaciones gráficas de las trayectorias de simulación. Dichas visualizaciones facilitaron la interpretación de los cambios estructurales y la estabilidad a lo largo del tiempo (Wickham, 2016). Para evaluar diferencias entre las configuraciones estructurales en distintas condiciones simuladas, se realizaron análisis de varianza (ANOVA), lo que permitió determinar si existían diferencias

estadísticamente significativas. Asimismo, se aplicaron pruebas no paramétricas de Wilcoxon y pruebas t de Student para comparar la distribución de los valores de RMSD y otros parámetros clave entre los complejos receptor-ligando analizados. En conjunto, estos análisis permitieron determinar la robustez de la predicción estructural y la validez de los modelos generados, aportando mayor solidez a la interpretación de los resultados en el contexto del diseño de fármacos contra la anquilostomiasis (Hollingsworth & Dror, 2018; Karplus & McCammon, 2002).

3.6. Variable e indicadores

3.6.1. Obtención y análisis de secuencia de aminoácidos de proteína de canal de *Ancylostoma duodenale*

Definición conceptual: La secuencia de aminoácidos define la estructura primaria de los canales proteicos, determinando su conformación y función. Esto influye en la selectividad y el transporte de moléculas a través de las membranas celulares, procesos esenciales para la actividad biológica (Nelson & Cox, 2018).

Definición operacional: Se identificó y obtuvo la secuencia de aminoácidos de la proteína de canal de *Ancylostoma duodenale* mediante una búsqueda en la base de datos NCBI. Para ello, se aplicaron criterios específicos de inclusión y exclusión, y la secuencia seleccionada fue descargada en formato FASTA para su análisis.

Naturaleza: Cualitativa

Formal de medición: Directa

Escala: Nominal

Instrumento de medición: Base de datos

Expresión final: Proteína de canal de familia MIP de *A. duodenale*

Indicador:

- Filtración de proteínas hipotéticas
- Filtración de proteínas putativas
- Longitud y características funcionales de la secuencia seleccionada

3.6.2. Comparación y alineamiento múltiple de las secuencias de aminoácidos de proteína de canal obtenida de *Ancylostoma duodenale* con acuaporinas (aqp) de *Caenorhabditis elegans* y *Homo sapiens*

Definición conceptual: El alineamiento múltiple de proteínas identifica regiones conservadas, proporcionando información clave sobre estructura, función y evolución, así como sobre motivos funcionales y relaciones evolutivas (Nelson & Cox, 2018; Notredame et al., 2000).

Definición operacional: Se utilizó BLASTp para comparar la proteína de canal de *Ancylostoma duodenale* con acuaporinas de *Caenorhabditis elegans* y *Homo sapiens*, evaluando similitudes mediante porcentajes de identidad y cobertura.

Naturaleza: Cualitativa y cuantitativa

Formal de medición: Directa

Escala: Nominal (para identificar relaciones evolutivas) y ordinal (para clasificar similitudes por porcentajes de identidad y cobertura)

Instrumento de medición: Software

Expresión final: Identificación de proteínas ortólogas y características funcionales relevantes

Indicador:

- Porcentaje de identidad
- Cobertura
- Sitios funcionales relacionados con la actividad biológica de la proteína

3.6.3. Predicción tridimensional de la proteína de canal de *Ancylostoma duodenale*

Definición conceptual: La predicción tridimensional de proteínas de canal, basada en su secuencia de aminoácidos, es clave para comprender su función y estructura. Herramientas como AlphaFold permiten obtener modelos precisos, facilitando el análisis de mecanismos moleculares y sitios activos (Jumper et al., 2021a; Nelson & Cox, 2018).

Definición operacional: La predicción tridimensional de AdAQP (acuaporina de *A. duodenale*) se realizó con AlphaFold2 en Google Colab, generando cinco modelos clasificados. El mejor modelo (rank 1) fue visualizado y analizado con PyMOL para evaluar su estructura y precisión en el contexto del proyecto.

Naturaleza: Cuantitativo

Formal de medición: Directa

Escala: Ordinal

Instrumento de medición: Software

Expresión final: Modelo tridimensional predicho de AdAQP

Indicador:

- Estado relajado y no relajado
- Estructura homotetramérica
- Precisión mediante valores pLDDT y distogramas

3.6.4. Docking molecular de AdAQP (acuaporina de *A. duodenale*) con cinco ligandos como potenciales inhibidores

Definición conceptual: El docking molecular predice la interacción entre un ligando y una macromolécula, evaluando su afinidad y modo de unión, y es clave en el diseño de fármacos e inhibidores específicos (Morris & Lim-Wilby, 2008; Trott & Olson, 2010).

Definición operacional: Se utilizó AutoDock Vina para evaluar interacciones entre ligandos de PubChem y AdAQP, identificando las poses con menor energía de enlace para proponer compuestos contra la anquilostomiasis.

Naturaleza: Cuantitativo

Formal de medición: Directa

Escala: Razón (Kcal/mol)

Instrumento de medición: Software

Expresión final: Afinidad proteína - ligando

Indicador:

- Docking molecular ciego entre los ligandos y el receptor

3.6.5. Dinámica molecular de AdAQP (acuaporina de *A. duodenale*) con el ligando de menor energía de afinidad

Definición conceptual: La dinámica molecular simula el movimiento de átomos en moléculas biológicas para analizar su estructura, dinámica y propiedades termodinámicas, siendo clave en el estudio de estabilidad y flexibilidad molecular (Karplus & McCammon, 2002; Kukol, 2008).

Definición operacional: Se simuló la dinámica molecular de AdAQP en YASARA por 100 ns, evaluando su estabilidad y dinámica mediante RMSD, RMSF y radio de giro en condiciones fisiológicas.

Naturaleza: Cuantitativa

Formal de medición: Directa

Escala:

- RMSD, RMSF y radio de giro: Ångstroms (Å)
- Energía potencial: Kcal/mol

Instrumento de medición: Software

Expresión final:

- Estabilidad y flexibilidad molecular de AdAQP
- Interacción y afinidad ligando-receptor

Indicador:

- Radio de giro: Evaluación de la compactación estructural

- RMSD: Desviación estructural en función del tiempo
- RMSF: Flexibilidad de los residuos
- Energía potencial: Estabilidad del sistema

IV. RESULTADOS

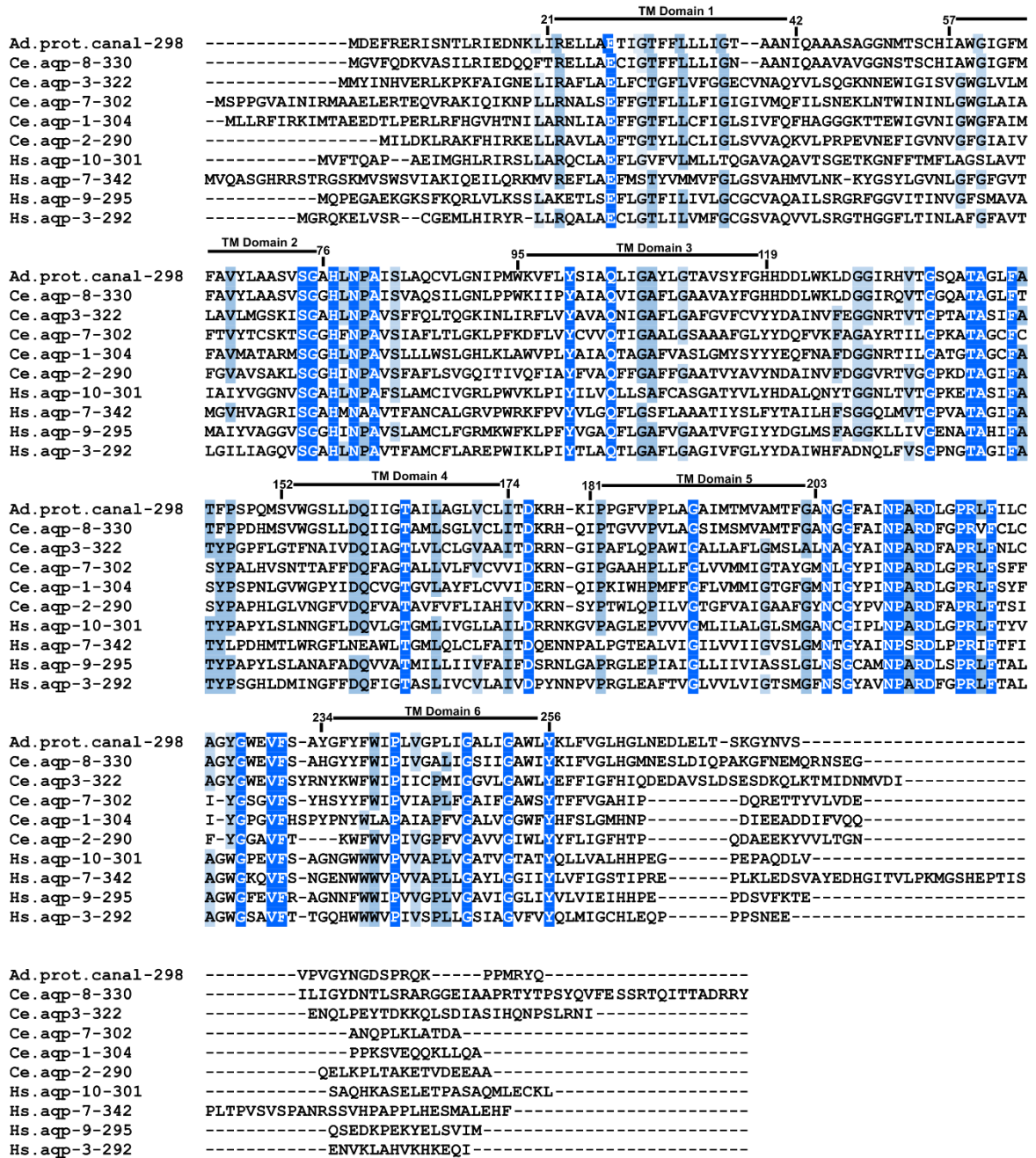


Figura 6. El alineamiento múltiple de las secuencias de aminoácidos de la proteína de canal de *Ancylostoma duodenale*.

Muestra regiones conservadas que están marcadas de color azul, importantes compartidas con las acuaporinas (AQP) de *Caenorhabditis elegans* y *Homo sapiens*. Estas regiones conservadas destacan residuos clave asociados con la actividad funcional de las proteínas de canal, como su interacción con ligandos y la estabilidad estructural, evidenciando similitudes estructurales y funcionales entre las especies analizadas.

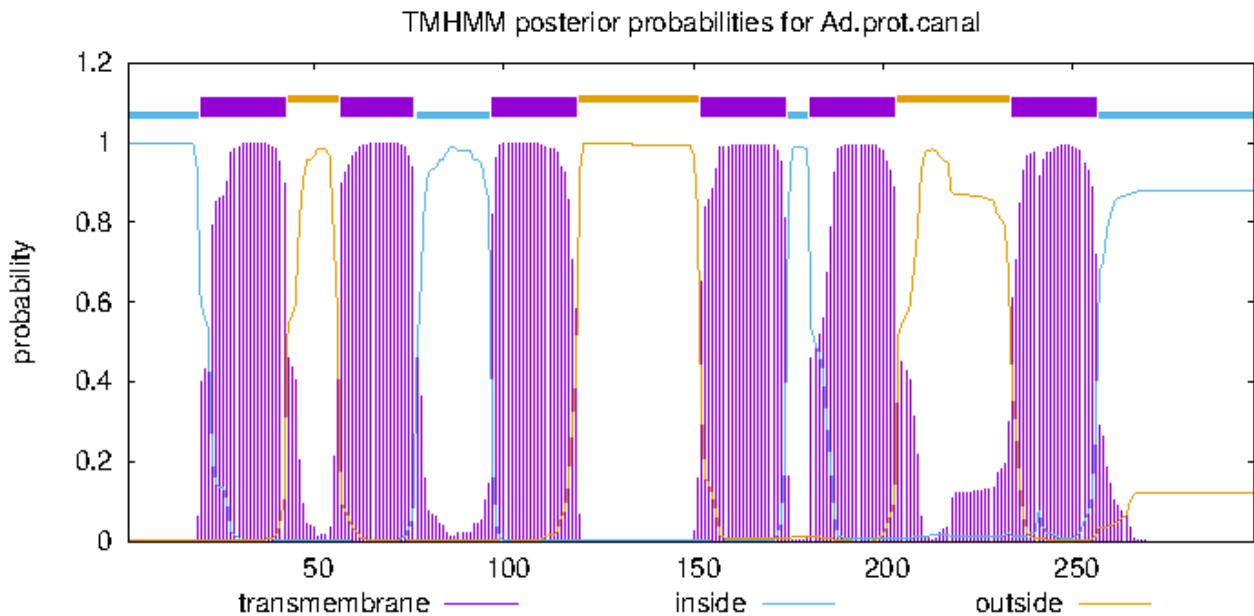


Figura 7. La figura muestra el análisis de predicción de regiones transmembrana de la proteína de canal de la familia MIP de *Ancylostoma duodenale*, realizado mediante TMHMM. El análisis identifica seis hélices transmembrana distribuidas a lo largo de la secuencia de 298 aminoácidos, indicando su naturaleza integral de membrana. Las regiones transmembrana predichas se encuentran intercaladas con segmentos localizados en los espacios extracelular e intracelular. El gráfico de probabilidades posterior ilustra claramente las áreas transmembrana (picos altos en morado), las regiones intracelulares (línea azul) y extracelulares (línea naranja), reflejando una arquitectura típica de proteínas transportadoras y canales, esencial para su función biológica en el transporte de moléculas a través de membranas celulares (Krogh et al., 2001).

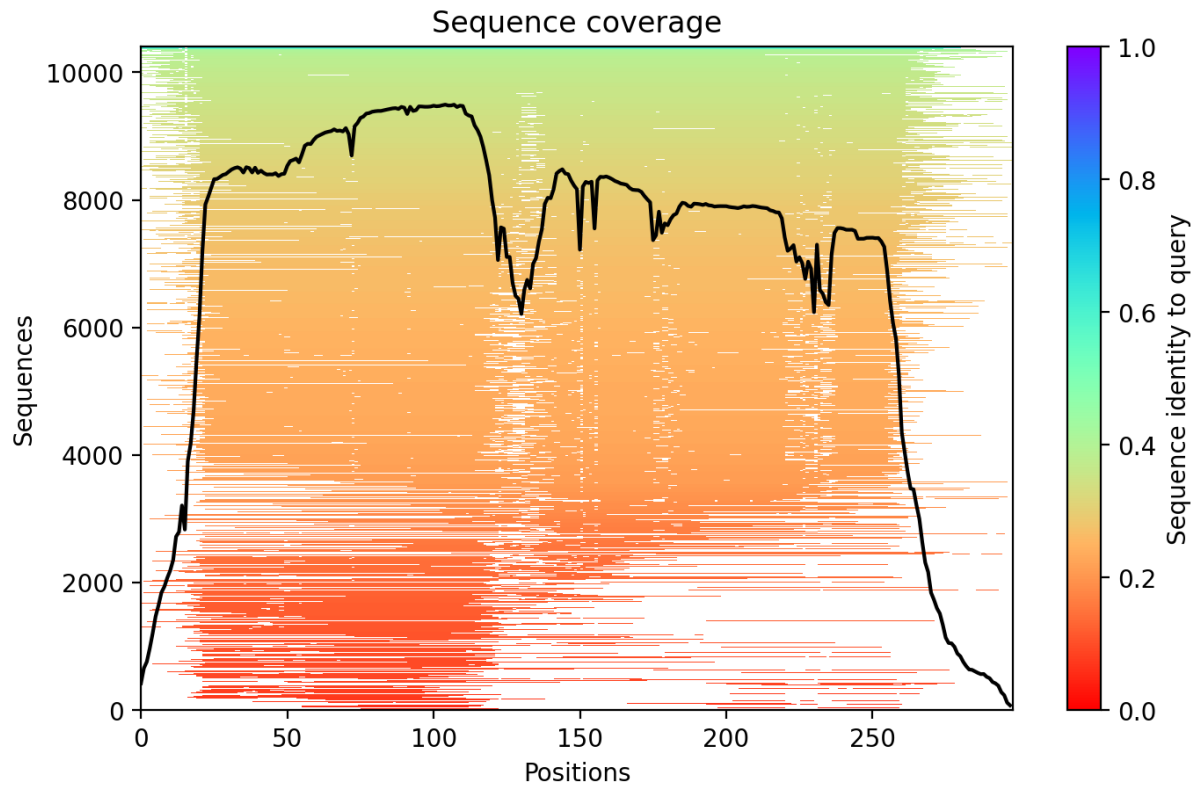


Figura 8. De la predicción tridimensional de la proteína de canal de *A. duodenale*, muestra la cobertura de la secuencia de aminoácidos utilizada para la predicción 3D. El gradiente de color representa la identidad de las secuencias alineadas con respecto a la consulta, mientras que la línea negra indica la profundidad del alineamiento. Los valores altos en la cobertura refuerzan la confianza en las predicciones realizadas.

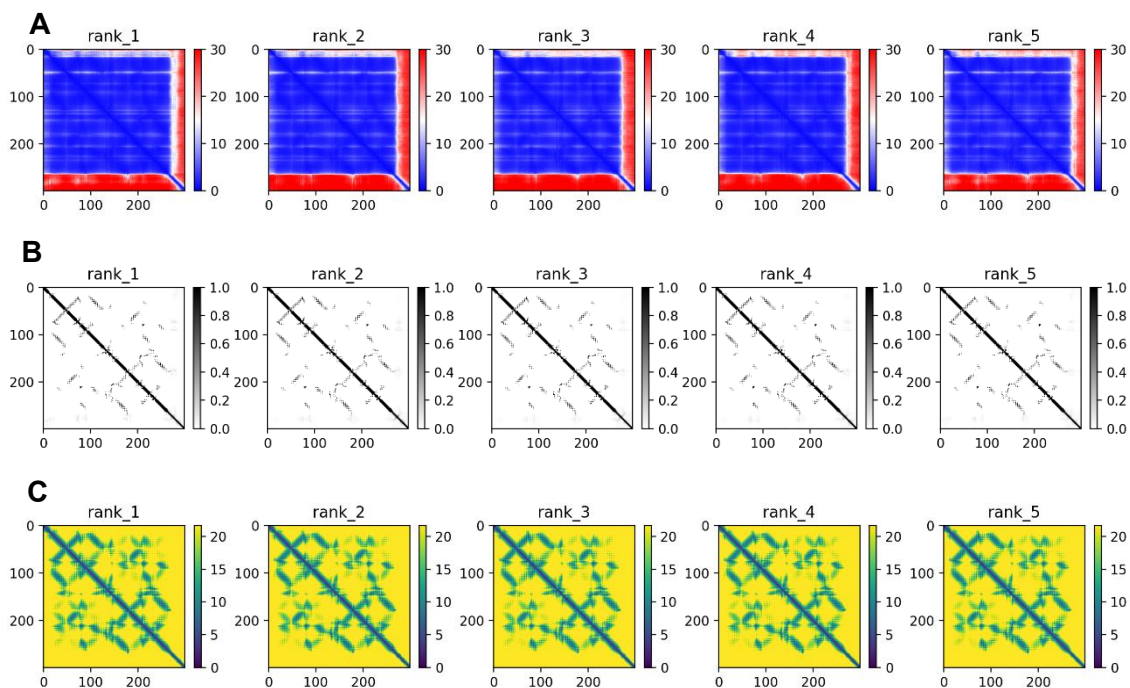


Figura 9. Predicción tridimensional de la proteína de canal de *A. duodenale*.

(A) presenta el error de alineamiento entre las posiciones predichas en las secuencias. Los colores representan la magnitud del error, donde valores bajos indican un alineamiento más preciso. Esta información es clave para identificar posibles regiones de incertidumbre en la estructura, (B) el mapa ilustra los contactos residuo-residuo dentro de la estructura predicha de la proteína. Las áreas marcadas representan probabilidades altas de interacción entre residuos específicos, esenciales para la estabilidad estructural y la funcionalidad de la proteína y (C) este gráfico muestra el distrograma predicho, la distribución de distancias probables entre pares de residuos en la estructura tridimensional de la proteína. Los colores reflejan la frecuencia de estas distancias en las predicciones, proporcionando información sobre la arquitectura general de la proteína.

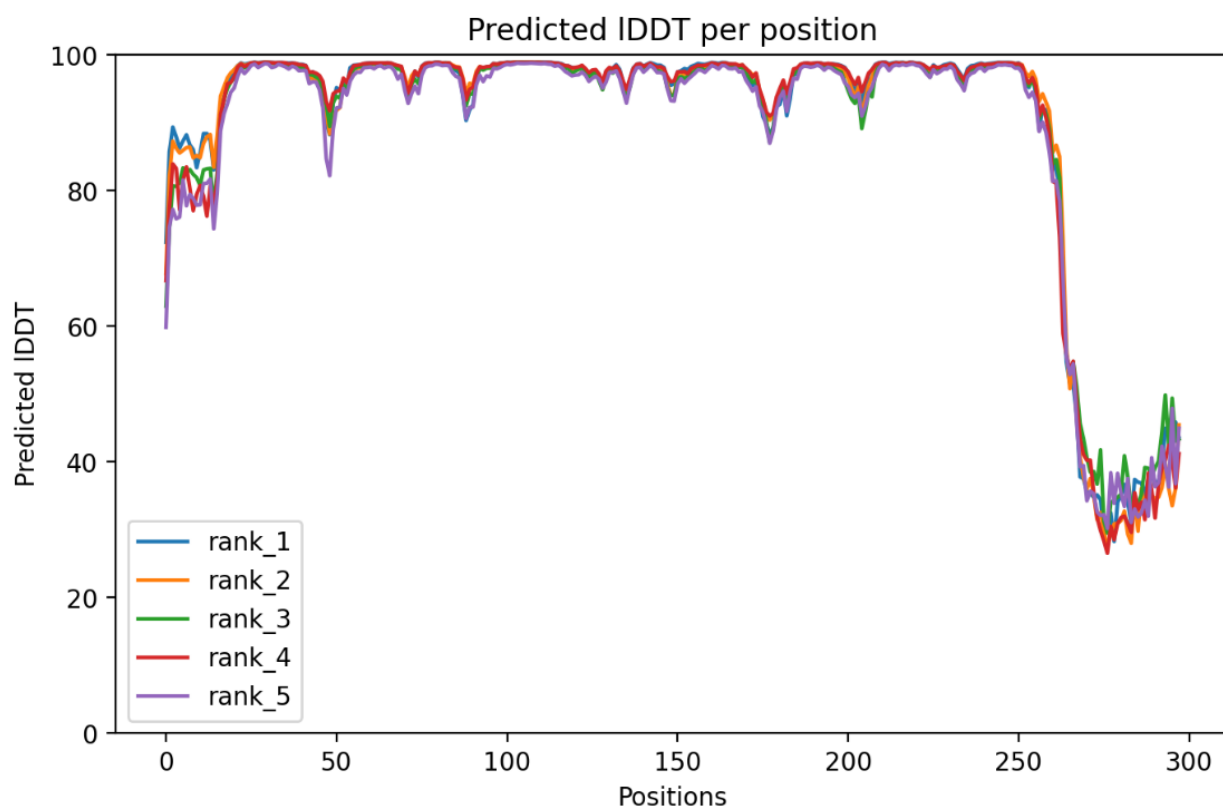


Figura 10. Índice LDDT (Local Distance Difference Test), una métrica que evalúa la confianza en la predicción estructural para cada posición. Los valores altos de LDDT indican regiones más confiables, mientras que los valores bajos identifican áreas con mayor incertidumbre.

Tabla 7. Resultados del docking molecular ciego realizado con AutoDock Clásico para cinco fármacos antiparasitarios dirigidos contra *A. duodenale* y el glicerol, usado como referencia por su permeabilidad en acuagliceroporinas se detalla en el Anexo 1 - 6.

Los valores reportados corresponden a la energía de afinidad expresada en kcal/mol, donde valores negativos reflejan interacciones favorables y espontáneas entre el ligando y la proteína objetivo. Según los datos mostrados, los compuestos con mayor afinidad son Mebendazole (-7,6 kcal/mol) y Praziquantel (-7,4 kcal/mol), sugiriendo su potencial eficacia para inhibir la proteína objetivo. Por otro lado, el glicerol presentó el menor valor de afinidad (-3,7 kcal/mol), lo que es consistente con su rol como pequeño ion permeable.

Ligando	Energía de afinidad (Kcal/mol)
Mebendazol	-7,6
Praziquantel	-7,4
Tribendimedine	-6,6
Albendazol	-6,0
Pyrantel	-5,3
Glicerol	-3,7

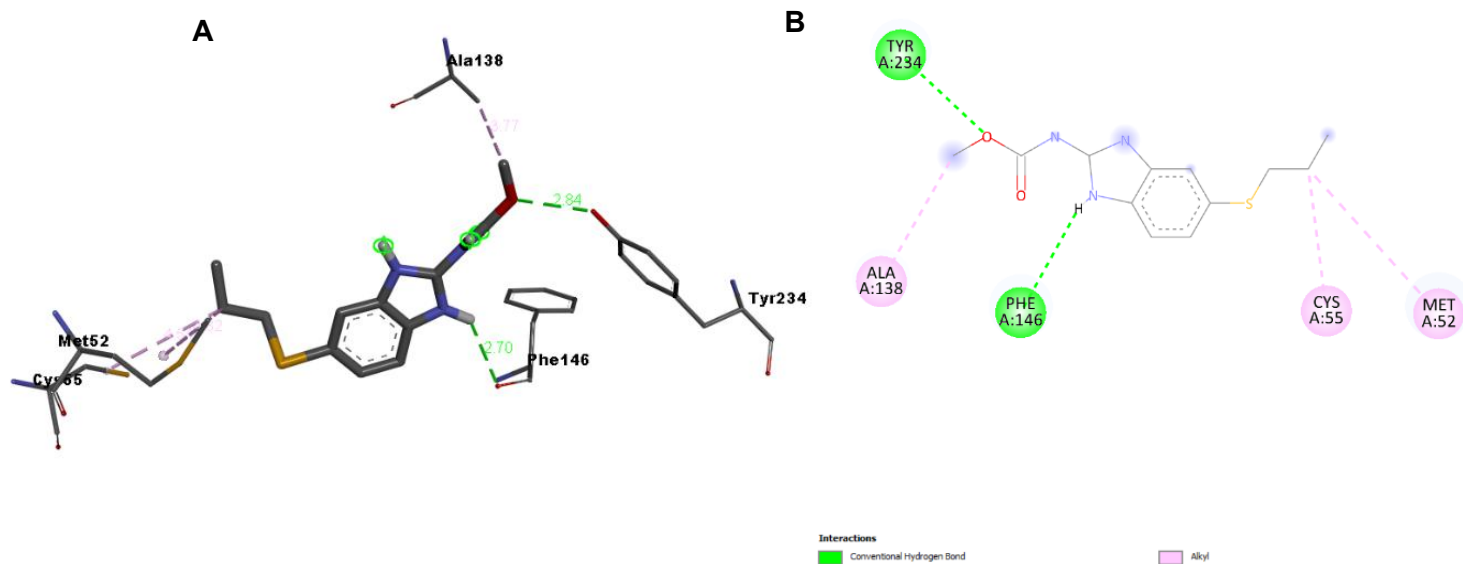


Figura 12. Interacción molecular entre la acuaporina de *Ancylostoma duodenale* (AdAQP) y el albendazol.

La figura (A) muestran la interacción molecular entre la acuaporina de *Ancylostoma duodenale* (AdAQP) y el albendazol, generadas mediante Discovery Studio Visualizer (BIOVIA, 2023). La representación tridimensional (3D) resalta la orientación espacial del ligando dentro del sitio de unión del receptor, destacando los residuos clave (Met52, Cys55, Ala138, Phe146 y Tyr234) y las distancias de los enlaces de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas. (B) La representación bidimensional (2D), por su parte, simplifica estas interacciones mediante un esquema donde los enlaces de hidrógeno están marcados en verde y las interacciones hidrofóbicas tipo alquilo en púrpura, permitiendo identificar fácilmente los residuos clave sin considerar la orientación espacial. Ambas vistas son complementarias para un análisis integral de la interacción receptor-ligando.

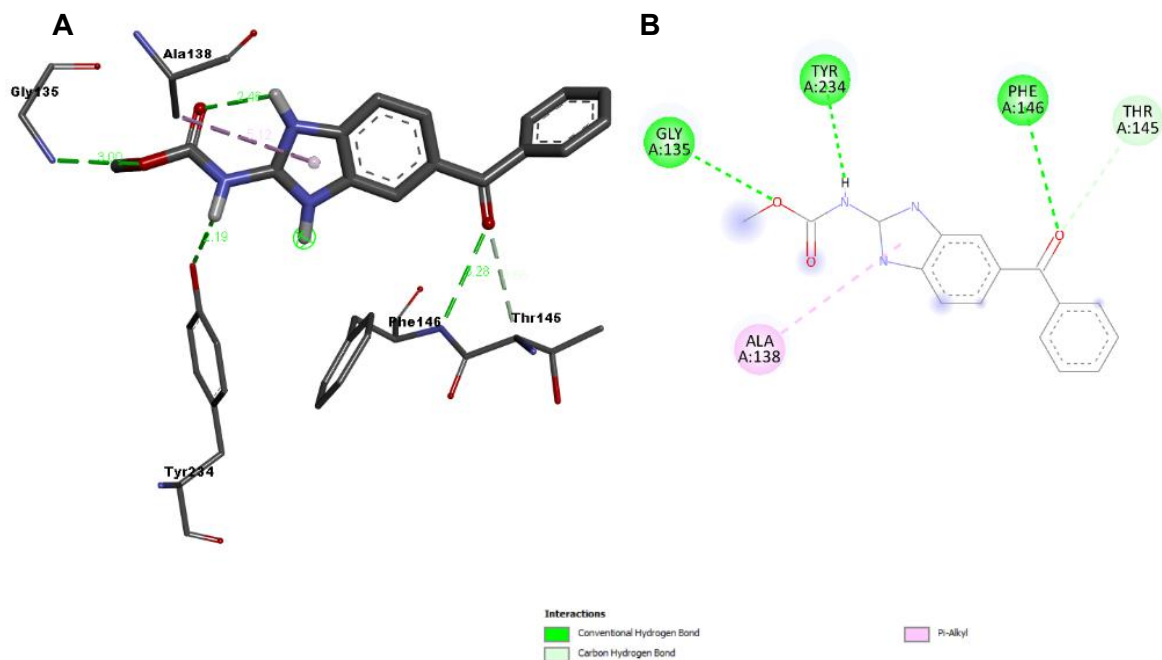


Figura 13. Muestra la interacción molecular entre la acuaporina de *Ancylostoma duodenale* (AdAQP) y el mebendazol.

(A) La representación tridimensional (3D) resalta la orientación espacial del ligando en el sitio de unión, identificando residuos clave como Gly135, Ala138, Thr145, Phe146 y Tyr234, involucrados en enlaces de hidrógeno y pi-alkilo, representados con líneas de colores. (B) La representación bidimensional (2D) simplifica estas interacciones, marcando los enlaces de hidrógeno en verde, los enlaces tipo carbono en gris y las interacciones pi-alkilo en púrpura, lo que permite una interpretación rápida sin considerar la orientación espacial. Ambas vistas son complementarias y ofrecen un análisis detallado de la interacción entre el mebendazol y AdAQP.

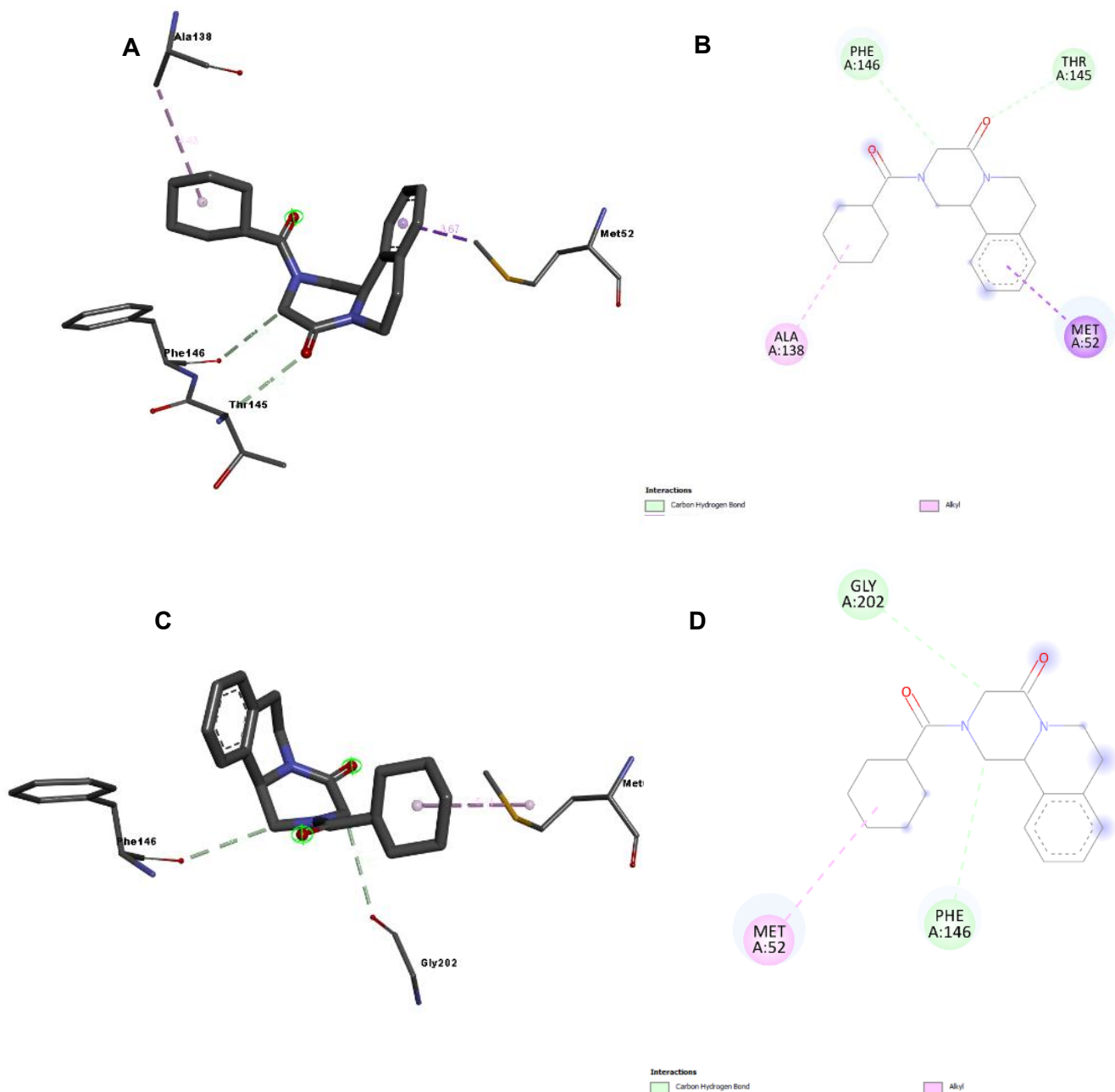


Figura 14. Las imágenes muestran la interacción molecular entre la acuaporina de *Ancylostoma duodenale* (AdaQP) y el praziquantel en dos conformaciones obtenidas mediante docking molecular.

Las figuras (A) y (B) corresponden a la primera conformación, destacando residuos clave como Ala138, Thr145, Phe146 y Met52 en interacciones de hidrógeno, pi-sigma y alquilo. Las figuras (C) y (D) representan la segunda conformación, donde Gly202, Met52 y Phe146 son los principales residuos involucrados. Las vistas tridimensionales (A y C) muestran las orientaciones espaciales del praziquantel, mientras que las bidimensionales (B y D) simplifican las interacciones, proporcionando un análisis complementario de las posibles posiciones del ligando en el sitio de unión de AdaQP.

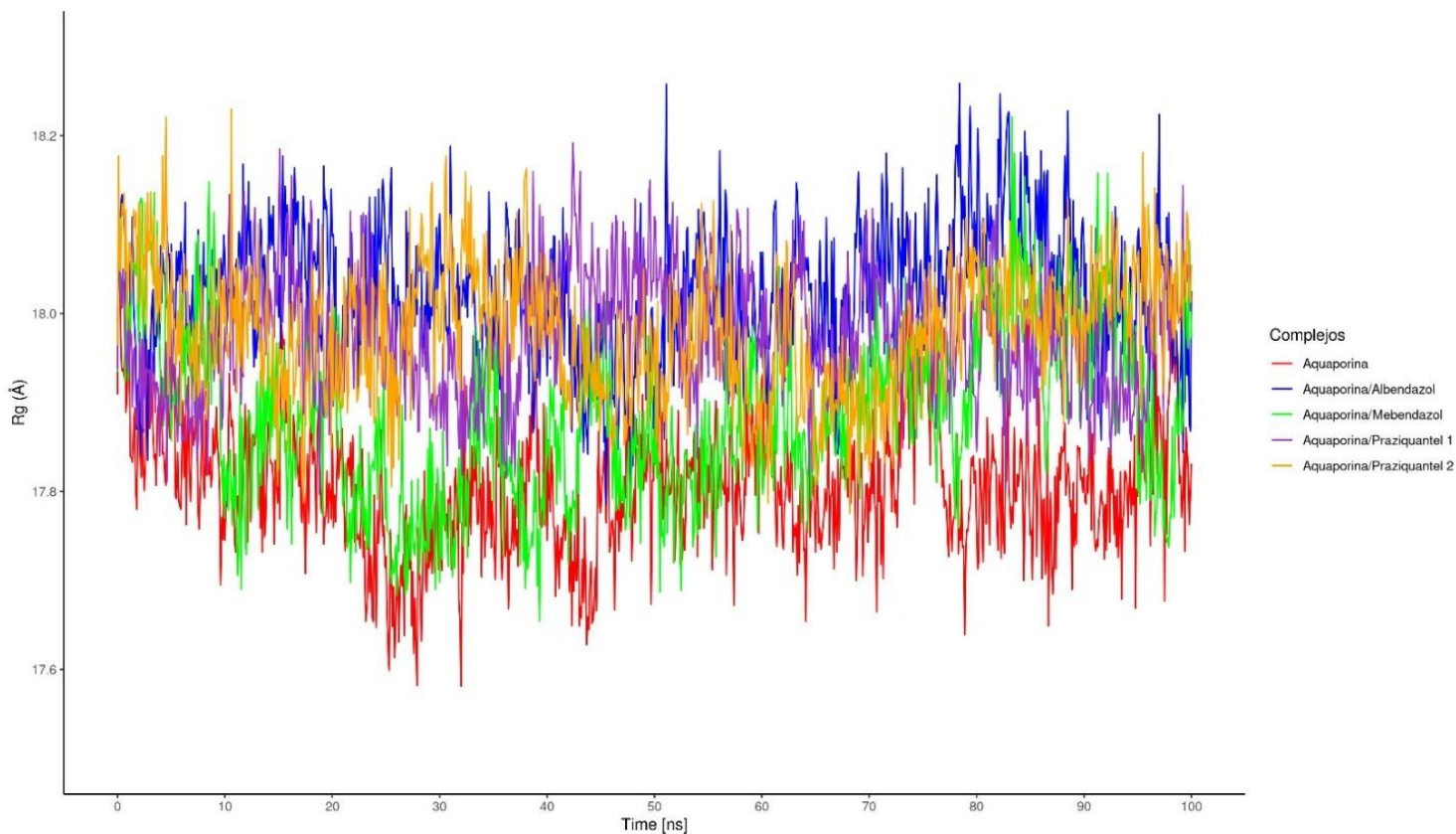


Figura 15. Comportamiento de radio de giro (Rg) de la dinámica molecular.

En la figura muestra lo largo del tiempo de simulación (100 ns) para diferentes complejos: acuaporina sin ligando y acuaporina con los ligandos Albendazol, Mebendazol, y dos conformaciones de Praziquantel. El radio de giro inicial para todos los sistemas se encuentra alrededor de los 18 Å, con fluctuaciones mínimas a lo largo de 80 ns de simulación. Las diferencias observadas entre los sistemas son menores a 0.2 Å, lo que sugiere que la conformación globular de la acuaporina se mantiene estable independientemente de la presencia o ausencia de ligandos.

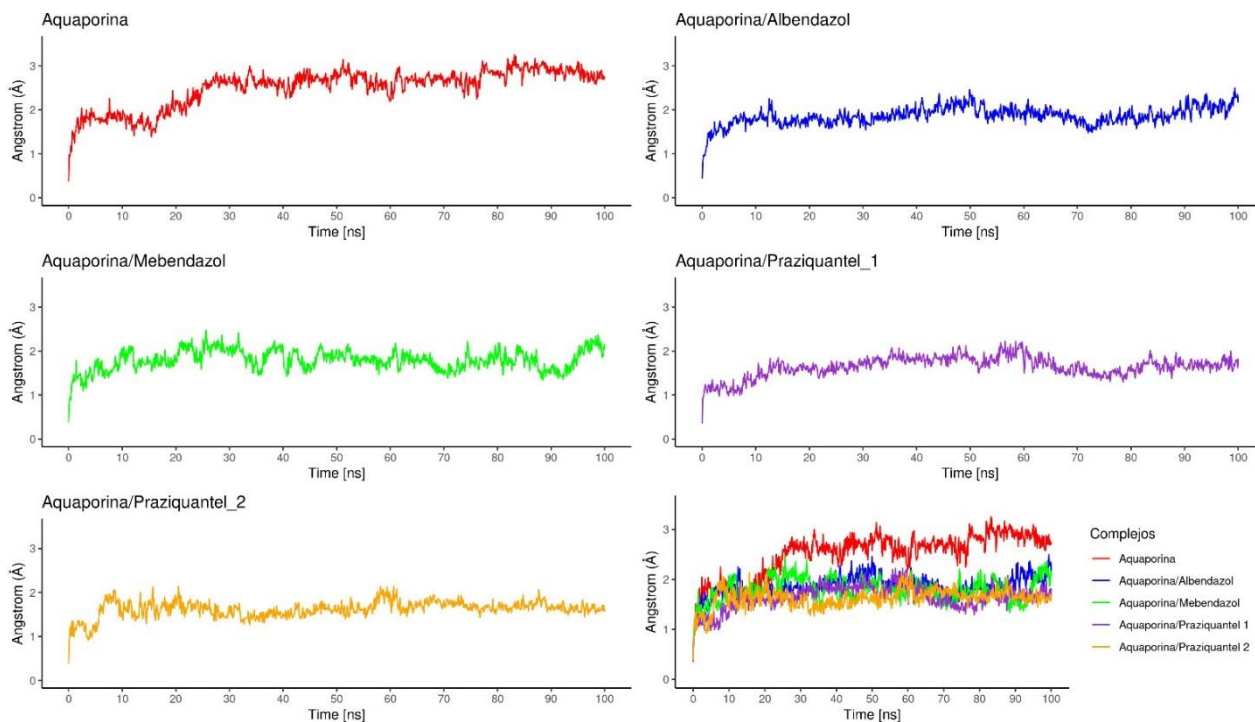


Figura 16. RMSD de la acuaporina de *A. duodenale* y los fármacos.

En los gráficos presentados se evalúa el comportamiento del RMSD (Root Mean Square Deviation) para la acuaporina sin ligando y en presencia de los fármacos Albendazol, Mebendazol y Praziquantel (dos conformaciones). Inicialmente, todos los sistemas parten de un estado energético mínimo y convergen hacia un RMSD cercano a los 2 Å, alcanzando una región estable después de los 20 ns. La acuaporina sin ligando muestra un comportamiento relativamente uniforme en comparación con los complejos con ligandos, en los cuales los valores de RMSD son ligeramente más altos; sin embargo, las diferencias entre ellos son mínimas, lo que sugiere que la unión de los fármacos no induce cambios estructurales drásticos en la proteína, manteniéndose en un estado conformacional estable.

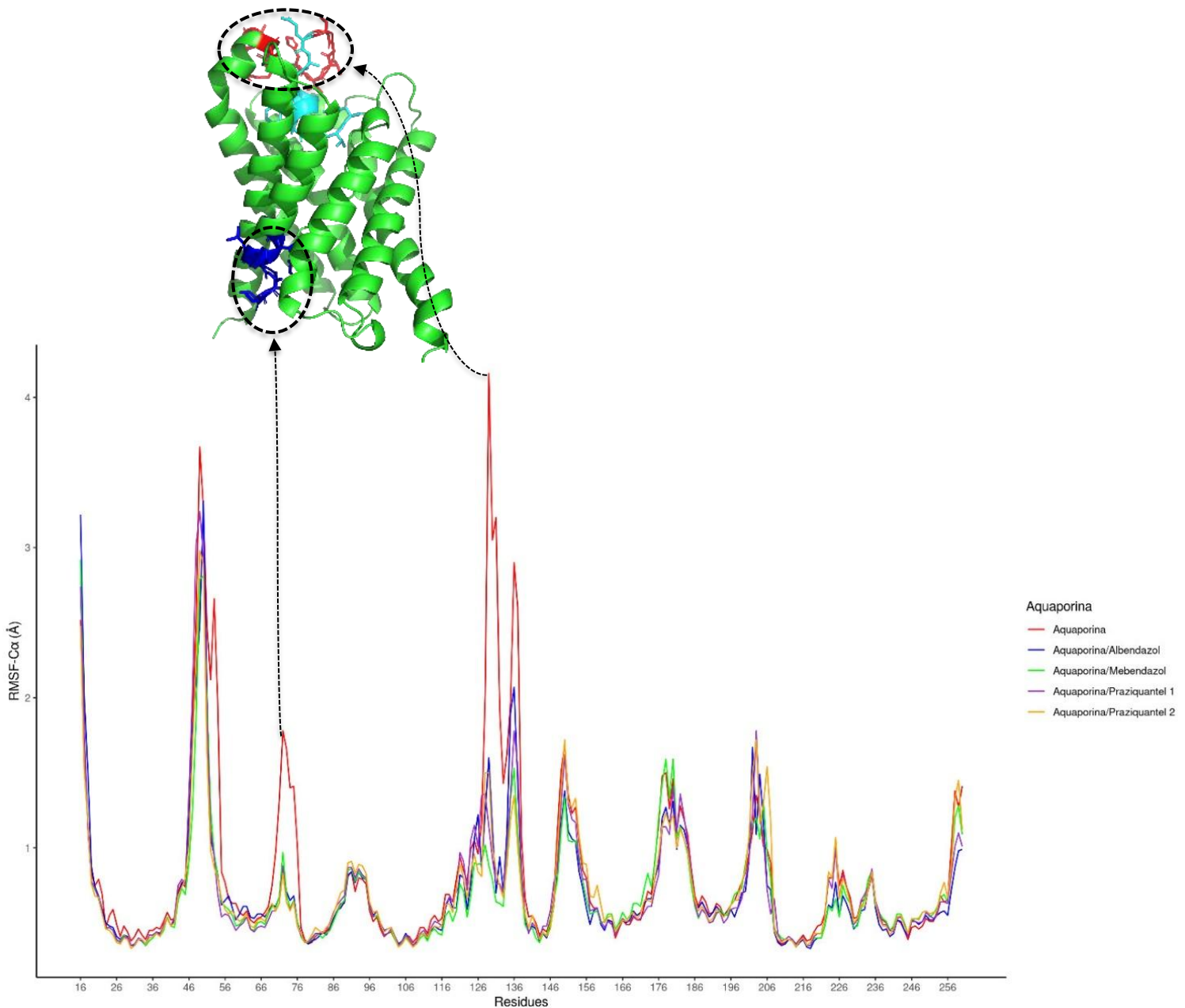


Figura 17. RMSF y propuesta de mecanismo alostérico en la AdAQP con fármacos. Se muestra el gráfico de RMSF junto con una representación estructural de la acuaporina, destacando fluctuaciones significativas en las regiones extracelular e intracelular en presencia y ausencia de ligandos (Albendazol, Mebendazol, Praziquantel 1 y Praziquantel 2). Los residuos extracelulares entre las posiciones 126 y 136 (en rojo) presentan una fluctuación máxima de hasta 2.5 Å, mientras que los residuos intracelulares entre las posiciones 66 y 76 (en azul) muestran fluctuaciones menores, de hasta 1 Å. Estas diferencias indican que la unión de los ligandos en la región extracelular induce un efecto propagado hacia la región intracelular, sugiriendo un posible mecanismo alostérico que conecta ambas regiones. La estructura ilustra cómo los movimientos en la región extracelular podrían condicionar ajustes dinámicos en la región intracelular, facilitando un cierre conformacional de la proteína, lo que refuerza su funcionalidad y la interacción regulada con los ligandos estudiados.

V. DISCUSIÓN

- **Sobre la obtención y análisis de secuencia de aminoácidos de proteína de canal de *A. duodenale***

La figura 6, el análisis de la secuencia de aminoácidos de la proteína de canal de *Ancylostoma duodenale* (KIH57997,1), con una longitud de 298 aminoácidos, permitió identificar motivos altamente conservados, como los NPA, esenciales para la funcionalidad de las acuaporinas. Estos motivos, junto con otras regiones estructurales clave, están involucrados en la selectividad del canal para el paso de agua y pequeñas moléculas (Gotfryd et al., 2018). Al comparar con acuaporinas de *Caenorhabditis elegans* y *Homo sapiens*, se identificaron similitudes notables en regiones funcionales como los dominios de selectividad del canal, indicando una conservación evolutiva importante que refleja su papel fundamental en la regulación osmótica y el transporte de agua (Finn & Cerdá, 2015).

- **Sobre la comparación y alineamiento múltiple de las secuencias de aminoácidos de la proteína de canal de *A. duodenale* con AQPs de *C. elegans* y *H. sapiens***

El alineamiento múltiple muestra que la proteína de canal de la familia MIP de *A. duodenale* comparten principios estructurales y funcionales básicos con sus homólogas en otros organismos, también presentan modificaciones únicas, posiblemente relacionadas con su interacción con el huésped y la regulación de su entorno osmótico (Aponte-Santamaria, 2011). Estas características distintivas hacen que estas proteínas de canal del parásito sean un objetivo atractivo para el desarrollo de terapias selectivas. Los residuos clave identificados en este estudio podrían ser utilizados para diseñar inhibidores específicos que bloqueen la función de estas proteínas en el parásito, sin interferir en las acuaporinas humanas (Song et al., 2014). El análisis de predicción de regiones transmembrana Figura7, de la proteína de canal de *Ancylostoma duodenale* (AdAQP), realizado mediante el modelo TMHMM (Krogh et al., 2001b), permitió identificar seis hélices transmembrana distribuidas a lo largo de la secuencia de 298 aminoácidos. Este resultado respalda su naturaleza integral de membrana, consistente con las características típicas de las proteínas de la familia MIP (Proteínas Intrínsecas Mayores), responsables del transporte selectivo de agua y otras moléculas a través de las membranas biológicas (Krogh et al., 2001a). La disposición de estas hélices transmembrana, intercaladas con regiones extracelulares e intracelulares, indica que la proteína de canal de *A. duodenale* sigue un patrón estructural que es fundamental de una acuaporina (AQP) que es importante

para su funcionalidad como canal selectivo. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos sobre acuaporinas, que destacan la importancia de las regiones transmembrana para mantener la integridad estructural y funcional del canal (Roche & Törnroth-Horsefield, 2017).

- **Sobre la predicción tridimensional de la proteína de canal de *A. duodenale***

Figura 7 y 11, proporciona una perspectiva estructural que permite establecer la conexión con su identificación como acuaporina específica (AdAQP). Este análisis, realizado mediante herramientas bioinformáticas como AlphaFold2, identificó características funcionales clave, incluyendo seis hélices transmembrana típicas de las proteínas de la familia MIP (Proteínas Intrínsecas de Membrana), en concordancia con lo reportado en otras acuaporinas como las de *Caenorhabditis elegans* y *Homo sapiens*. Estas regiones transmembrana, junto con motivos altamente conservados como NPA (Asn-Pro-Ala), desempeñan un papel crítico en la selectividad y permeabilidad del canal, particularmente en el transporte de agua y pequeños solutos como el glicerol (Gotfryd et al., 2018; Li & Wang, 2017; Song et al., 2014). La combinación de predicciones estructurales y funcionales, además del análisis de contactos residuo-residuo y distancias moleculares, refuerza la identificación de esta proteína como una acuaporina. Los valores de confianza elevados (índice LDDT) en las predicciones tridimensionales Figura10, confirman la estabilidad del modelo, mientras que las similitudes en motivos funcionales y filtros de selectividad con otras acuaporinas permiten especular sobre su funcionalidad potencial en *Ancylostoma duodenale*. Los análisis 3D, combinados con herramientas como AlphaFold y las predicciones de contactos residuo-residuo y distancias moleculares, confirmaron la estabilidad y funcionalidad de esta proteína como un canal selectivo para el transporte de agua y pequeñas moléculas. Por tanto, no solo se clasifica dentro de la familia MIP, sino que se identifica específicamente como una acuaporina con un papel potencialmente crucial en la fisiología de *A. duodenale*. Este hallazgo abre la puerta a nuevas oportunidades para diseñar inhibidores terapéuticos dirigidos específicamente contra esta acuaporina, con el objetivo de interrumpir procesos osmóticos esenciales para la supervivencia del parásito (Chen et al., 2024; Song et al., 2014).

- **Sobre el docking molecular de la acuaporina de *A. duodenale* (AdAQP)**

Figura 12, la interacción entre el albendazol y la AdAQP resalta residuos clave, como Met52, Cys55, Ala138, Phe146 y Tyr234, que participan en enlaces de hidrógeno y fuerzas hidrofóbicas, lo que sugiere un ajuste favorable del albendazol en el sitio

activo del receptor. Estas interacciones son consistentes con estudios previos que indican que los enlaces de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas son fundamentales para la estabilidad y afinidad de los complejos ligando-receptor (Marchetti et al., 2022). Además, el ajuste del albendazol dentro del sitio de unión podría inhibir la funcionalidad de la acuaporina, bloqueando el transporte de agua y solutos esenciales, lo que afecta la homeostasis del parásito y contribuye a su eliminación, como ha sido propuesto en otros helmintos (Song et al., 2014).

Figura 13, los resultados obtenidos para la interacción entre el mebendazol y la AdAQP evidencian residuos clave, como Gly135, Ala138, Thr145, Phe146 y Tyr234, que participan en enlaces de hidrógeno y en interacciones tipo pi-alquilo. Estas interacciones sugieren un ajuste favorable del ligando en el sitio activo del receptor, lo que podría afectar la funcionalidad de la acuaporina y, en consecuencia, alterar el equilibrio osmótico y metabólico del parásito. Estudios previos han destacado que las interacciones hidrofóbicas y los enlaces de hidrógeno son fundamentales para la estabilidad y afinidad de los complejos receptor-ligando. En comparación con el albendazol, el mebendazol muestra un perfil similar en cuanto al sitio de unión y la participación de residuos clave, lo que refuerza su acción potencial como modulador de proteínas esenciales en parásitos. Además, el uso de herramientas como Discovery Studio Visualizer ha permitido un análisis más detallado de estas interacciones, que podrían guiar el diseño de análogos estructurales con mayor afinidad y especificidad para AdAQP, contribuyendo al desarrollo de terapias más efectivas frente a helmintos resistentes.

Figura 14, los resultados del docking molecular entre el praziquantel y la AdAQP muestran dos conformaciones principales que revelan diferencias en las orientaciones del ligando dentro del sitio de unión. En la primera conformación Figura 14 (A y B), los residuos Ala138, Thr145, Phe146 y Met52 son claves en las interacciones moleculares, mientras que en la segunda conformación Figura 14 (C y D), destacan Gly202, Met52 y Phe146. Ambos ajustes incluyen enlaces de hidrógeno y fuerzas hidrofóbicas como interacciones alquilo y pi-sigma, lo que sugiere una buena afinidad del praziquantel por el sitio activo. Estas interacciones coinciden con estudios que destacan la relevancia de las acuaporinas como objetivos terapéuticos debido a su papel crucial en el transporte osmótico y metabólico del parásito. En comparación con los resultados obtenidos para el albendazol y el mebendazol, se observa que estos últimos presentan interacciones más centradas en residuos como Gly135, Ala138, Phe146 y Tyr234, y se asocian con enlaces de hidrógeno y fuerzas

hidrofóbicas tipo pi-alquilo (Marchetti et al., 2022). Estas similitudes sugieren que, aunque el praziquantel tiene un mecanismo de acción diferente como despolarizador muscular (Doenhoff et al., 2008), podría actuar también como modulador de acuaporinas, ampliando su espectro de acción terapéutica contra helmintos. El albendazol y el mebendazol, por su parte, podrían tener un impacto más directo en la estructura y función de las acuaporinas debido a sus interacciones específicas con un número mayor de residuos clave. En términos terapéuticos, estos hallazgos resaltan el potencial de combinar praziquantel con benzimidazoles como albendazol y mebendazol para aprovechar sus mecanismos complementarios. Además, el análisis estructural proporciona información relevante para diseñar análogos que maximicen la afinidad por AdAQP y minimicen la resistencia en helmintos, un desafío creciente en el control de infecciones parasitarias (Aponte-Santamaria, 2011; Song et al., 2014).

- **Sobre la dinámica molecular de acuaporina de *A. duodenale* (AdAQP)**

El análisis del radio de giro (Figura 15) mostró que la acuaporina mantiene una conformación estable a lo largo de las simulaciones, incluso en presencia de distintos ligandos. Esta estabilidad indica que no se producen cambios estructurales significativos en la proteína al interactuar con los compuestos evaluados, lo cual resulta esencial para preservar su funcionalidad biológica. Alteraciones en la estructura podrían comprometer su capacidad para transportar agua y otras moléculas, por lo que la conservación de su forma sugiere que los ligandos no interfieren con sus funciones esenciales. Este resultado subraya la importancia de la estabilidad estructural en el diseño de fármacos, ya que una proteína que mantiene su integridad en presencia de ligandos es una buena candidata para aplicaciones terapéuticas. En este caso, las interacciones entre la acuaporina y los fármacos parecen limitarse a regiones específicas, sin afectar el núcleo estructural de la proteína (Chen et al., 2024). Esta conformación estable es favorable desde el punto de vista farmacológico, ya que sugiere compatibilidad entre los ligandos y la estructura funcional de la proteína blanco.

En relación con el análisis del RMSD (Figura 16), se observó que esta métrica permitió evaluar la estabilidad conformacional de la proteína durante la simulación. Los resultados indicaron que los complejos formados con albendazol, mebendazol y praziquantel presentan perfiles de RMSD similares al de la proteína sin ligando, alcanzando valores estables cercanos a los 2 Å tras los primeros 20 ns. Esto refleja que la unión de los compuestos no produce alteraciones importantes en la estructura

general de la acuaporina, lo cual es consistente con investigaciones previas que evidencian cómo ciertas interacciones específicas ayudan a preservar la estabilidad estructural de proteínas (Chen et al., 2024). La estabilización del RMSD a lo largo del tiempo también indica que los sistemas alcanzaron un equilibrio dinámico de forma rápida, lo que refuerza la idea de que estos complejos presentan compatibilidad estructural y funcional. Este tipo de estabilidad es deseable en estudios de diseño racional de fármacos, ya que una estructura resistente a perturbaciones garantiza la actividad biológica de la proteína objetivo (Gapsys et al., 2016). La similitud entre los perfiles de RMSD de los distintos complejos receptor-ligando también respalda la hipótesis de que los fármacos no interfieren negativamente con la dinámica global de la proteína. Este comportamiento podría estar asociado a interacciones específicas en zonas periféricas que no comprometen el núcleo estructural de la acuaporina. Desde una perspectiva aplicada, estos hallazgos son relevantes para seleccionar compuestos que mantengan la conformación nativa de la proteína, lo cual es esencial en el desarrollo de tratamientos dirigidos. Además, los valores de RMSD pueden utilizarse como indicador de afinidad y especificidad en el reconocimiento molecular, siendo especialmente útiles para evaluar la viabilidad de un fármaco en etapas tempranas del diseño terapéutico (Roche & Törnroth-Horsefield, 2017).

Por otro lado, el análisis del RMSF (Figura 17), permitió explorar la dinámica local de los residuos a lo largo de la simulación. Se observó que tanto la proteína en su forma apo como los complejos con ligandos presentaron fluctuaciones significativas en regiones extracelulares (residuos 126–136) e intracelulares (66–76), lo cual sugiere un posible mecanismo alostérico regulado por la unión de los compuestos. Este tipo de regulación implica que los ligandos pueden inducir ciertos cambios conformacionales que afectan zonas clave para la funcionalidad de la proteína, sin comprometer su estructura global (Changeux & Edelstein, 2005).

Chen et al., (2024), este tipo de interacción localizada entre ligandos y proteínas puede limitarse a áreas específicas, permitiendo una modulación funcional sin desestabilizar la proteína. A nivel estructural, los estudios sugieren que los residuos del filtro de selectividad, junto con los dominios intra y extracelulares, desempeñan un papel relevante en la dinámica global del canal.

Investigaciones como las de Hashido et al., (2007) y Xin et al., (2011) aportan evidencia adicional sobre cómo las interacciones en regiones clave pueden influir en la permeabilidad y el transporte de agua, reforzando la idea de que las fluctuaciones en

dominios como los observados en esta acuaporina pueden estar vinculadas con mecanismos alostéricos y funcionales esenciales.

El aumento en la movilidad de la región extracelular en presencia de fármacos, especialmente con fluctuaciones de hasta 2,5 Å, parece indicar un papel relevante como sitio inicial de interacción, modulando el acceso de los ligandos. A su vez, este cambio podría iniciar un efecto propagado hacia la región intracelular, donde se registraron fluctuaciones menores (alrededor de 1 Å), posiblemente asociadas a procesos de apertura o cierre del canal. Esta comunicación alostérica, observada entre dominios estructurales, es particularmente importante en proteínas de membrana como las acuaporinas, que dependen de una coordinación precisa para cumplir su función biológica (Chen et al., 2024; Hashido et al., 2007; Xin et al., 2011). Además, estos cambios dinámicos pueden relacionarse con la naturaleza del estado abierto inicial modelado en las simulaciones, donde la proteína mantiene una configuración que permite la entrada de ligandos. Sin embargo, la unión de los fármacos induce movimientos conformacionales que eventualmente podrían facilitar el cierre parcial del canal, sugiriendo un mecanismo de regulación que podría ser aprovechado en el diseño de fármacos.

Desde una visión farmacológica, la interacción en la región extracelular puede representar un punto estratégico para el diseño de fármacos con alta especificidad, mientras que los cambios observados en la región intracelular podrían ser útiles para modular la funcionalidad del canal en situaciones particulares. Este tipo de análisis dinámico también permite identificar regiones clave que podrían ser objetivo de modificaciones químicas para mejorar la afinidad o la actividad de los ligandos (Nussinov & Tsai, 2013).

VI. CONCLUSIONES

1. A través del análisis de la secuencia de aminoácidos de la proteína canal de *Ancylostoma duodenale*, obtenido desde bases de datos públicas, se logró identificar que dicha proteína pertenece a la familia de las acuaporinas (AdAQP) y presenta una longitud de 298 residuos. El estudio reveló que AdAQP conserva características estructurales propias de la familia MIP, entre ellas los motivos NPA y otras secuencias esenciales para facilitar el transporte de agua y pequeños solutos, lo que refuerza su clasificación funcional como canal de agua.
2. El alineamiento múltiple realizado entre la acuaporina de *A. duodenale* y las de *Caenorhabditis elegans* y *Homo sapiens* evidenció una alta conservación en regiones funcionales clave, incluyendo el filtro de selectividad y los dominios transmembrana. Esta similitud sugiere que la AdAQP cumple un papel similar en la regulación osmótica del parásito, apoyando así su identificación como un canal funcional de agua con una función conservada evolutivamente.
3. La predicción tridimensional de la AdAQP, obtenida mediante modelado por homología, permitió identificar la presencia de seis hélices transmembrana organizadas entre regiones extracelulares e intracelulares. El modelo generado con AlphaFold2 presentó una alta estabilidad estructural, evidenciada por los valores elevados de LDDT, lo cual refuerza tanto la confiabilidad de la predicción como su clasificación estructural dentro del grupo de las acuaporinas.
4. Los estudios de docking molecular facilitaron la evaluación de la afinidad entre AdAQP y distintos fármacos antiparasitarios. Se observaron interacciones favorables con albendazol, mebendazol y praziquantel, destacando residuos específicos en la interfaz ligando-receptor, como Met52, Cys55, Ala138, Phe146 y Tyr234. Estas interacciones sugieren que dichos compuestos podrían interferir con la funcionalidad del canal, afectando la homeostasis del parásito. Por otro lado, pirantel y tribendimidina mostraron una menor afinidad de unión o generaron poses menos estables, por lo que podrían no ser relevantes desde el punto de vista de la dinámica funcional de la proteína.
5. Los análisis derivados de la dinámica molecular revelaron que la AdAQP mantiene un comportamiento estructural estable tanto en su forma libre como en complejos con ligandos. El RMSD mostró una estabilización cercana a los 2 Å luego de los primeros 20 ns de simulación, lo cual indica que los fármacos evaluados no provocan alteraciones estructurales significativas en el canal. Este comportamiento sugiere

una compatibilidad estructural entre la proteína y los compuestos, aspecto clave para considerar su potencial como blancos terapéuticos.

6. A través del análisis estructural y de interacciones ligando-receptor, se identificaron residuos críticos en el sitio de unión de los fármacos, lo que permite proponer estrategias de diseño de inhibidores específicos para AdAQP sin afectar las acuaporinas humanas.
7. El análisis dinámico sugiere la existencia de un mecanismo alostérico en AdAQP, en el cual la interacción de ligandos en la región extracelular induce cambios conformacionales en la región intracelular, modulando la apertura o cierre del canal. Este hallazgo podría ser clave en el desarrollo de fármacos dirigidos contra *A. duodenale* y otros helmintos resistentes.

VII. RECOMENDACIONES

1. Dado que se identificaron residuos clave en la interacción con fármacos, se sugiere desarrollar análogos estructurales de albendazol, mebendazol y praziquantel con mayor especificidad y afinidad por AdAQP, con el fin de optimizar su eficacia contra *A. duodenale* sin afectar a las acuaporinas humanas.
2. Se recomienda complementar los resultados obtenidos mediante simulaciones computacionales con estudios experimentales, como ensayos de expresión y funcionalidad en sistemas heterólogos (e.g., células HEK293 o levaduras) para confirmar el comportamiento de AdAQP como un canal de agua funcional.
3. Se recomienda evaluar la efectividad de los fármacos identificados contra cepas resistentes de *A. duodenale*, así como realizar pruebas *in vitro* e *in vivo* para determinar su impacto en la viabilidad del parásito y su potencial uso terapéutico.
4. Se sugiere realizar estudios de mutagénesis *in silico* y experimental para evaluar cómo mutaciones en los residuos clave afectan la funcionalidad del canal y su interacción con fármacos, lo que podría proporcionar información adicional sobre su regulación y susceptibilidad a inhibidores.
5. Dado que las acuaporinas son esenciales en varios parásitos, se recomienda expandir este tipo de análisis a otras especies helmínticas de importancia médica (e.g., *Necator americanus*, *Schistosoma mansoni*), lo que podría contribuir al desarrollo de terapias antiparasitarias más efectivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agre, P., & Kozono, D. (2003). Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Letters*, 555(1), 72–78. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)01083-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)01083-4)
- Alameida Da Mota Daiane, Thaiane Fernandez Flávia, & De Fátima Avelino Patrícia. (2022). *GRUPO ÂNIMA EDUCAÇÃO DAIANE ALMEIDA DA MOTA FLÁVIA THAIANE FERNANDES PATRÍCIA DE FÁTIMA AVELINO ENTEROPARASITÓSES INTESTINAIS NA INFÂNCIA E SEU IMPACTO NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL*.
- AlhpaFold2. (n.d.). *AlphaFold2.ipynb - Colab*. Retrieved February 5, 2025, from <https://colab.research.google.com/github/sokrypton/ColabFold/blob/main/AlphaFold2.ipynb>
- Aponte-Santamaria, C. A. (2011). *Understanding the molecular machinery of aquaporins through molecular dynamics simulations*. 679–692.
- Avogadro. (n.d.). *Avogadro - Free cross-platform molecular editor - Avogadro*. Retrieved February 5, 2025, from <https://avogadro.cc/>
- Azad, A. K., Raihan, T., Ahmed, J., Hakim, A., Emon, T. H., & Chowdhury, P. A. (2021). Human Aquaporins: Functional Diversity and Potential Roles in Infectious and Non-infectious Diseases. *Frontiers in Genetics*, 12, 654865. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2021.654865/BIBTEX>
- Best, R. B., & Hummer, G. (2009). Optimized molecular dynamics force fields applied to the helix-coil transition of polypeptides. *Journal of Physical Chemistry B*, 113(26), 9004–9015. https://doi.org/10.1021/JP901540T/SUPPL_FILE/JP901540T_SI_001.PDF
- BIOVIA. (2023). *BIOVIA Discovery Studio | Dassault Systèmes*. <https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio>
- Campbell, E. M., Ball, A., Hoppler, S., & Bowman, A. S. (2008). Invertebrate aquaporins: a review. *Journal of Comparative Physiology B* 2008 178:8, 178(8), 935–955. <https://doi.org/10.1007/S00360-008-0288-2>
- Carrada, B. T. (2007). Uncinariasis : ciclo vital , cuadros clínicos , patofisiología y modelos animales. *Medigraphic Artemisa*, 54(4), 187–199.
- Changeux, J. P., & Edelstein, S. J. (2005). Allosteric mechanisms of signal transduction. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5727), 1424–1428. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1108595>
- Chen, W., Zou, R., Mei, Y., Li, J., Xuan, Y., Cui, B., Zou, J., Wang, J., Lin, S., Zhang, Z., & Wang, C. (2024). Structural insights into drug transport by an aquaglyceroporin. *Nature Communications* 2024 15:1, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48445-4>

- Chevalier, B., Ka-Cisse, M., Diouf, M. L., & Klotz, F. (2002). Anquilostoma y anquilostomiasis humana. *EMC - Pediatría*, 37(2), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s1245-1789\(02\)72034-9](https://doi.org/10.1016/s1245-1789(02)72034-9)
- Da Silva, P. V., Dos Santos Maciel, L., Castro, L. S., Murat, P. G., Higa, M. G., Zerlotti, P. H., Motta-Castro, A. R. C., Pontes, E. R. J. C., & Dorval, M. E. C. (2018). Enteroparasites in Riverside Settlements in the Pantanal Wetlands Ecosystem. *Journal of Parasitology Research*, 2018(1), 6839745. <https://doi.org/10.1155/2018/6839745>
- Doenhoff, M. J., Cioli, D., & Utzinger, J. (2008). Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 21(6), 659–667. <https://doi.org/10.1097/QCO.0B013E328318978F>
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891–3898. <https://doi.org/10.1021/ACS.JCIM.1C00203>
- Echevarría, M., & Zardoya, R. (2006). Acuaporinas: los canales de agua celulares. *Investigación y Ciencia*, 363, 60–67.
- Finn, R. N., & Cerdá, J. (2015). Evolution and functional diversity of aquaporins. *Biological Bulletin*, 229(1), 6–23. <https://doi.org/10.1086/BBLV229N1P6/ASSET/IMAGES/LARGE/Z1N0041536550004.JPEG>
- Gapsys, V., Michielssens, S., Seeliger, D., & de Groot, B. L. (2016). Accurate and Rigorous Prediction of the Changes in Protein Free Energies in a Large-Scale Mutation Scan. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 55(26), 7364–7368. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201510054>
- Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (1990). Automated docking of substrates to proteins by simulated annealing. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 8(3), 195–202. <https://doi.org/10.1002/PROT.340080302>
- Gotfryd, K., Filipa Mósca, A., Missel, J. W., Truelsen, S. F., Wang, K., Spulber, M., Krabbe, S., Hélix-Nielsen, C., Laforenza, U., Soveral, G., Pedersen, A., & Gourdon, P. (2018). Human adipose glycerol flux is regulated by a pH gate in AQP10. *NATURE COMMUNICATIONS*. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07176-z>
- Gravelle, S., Joly, L., Detcheverry, F., Ybert, C., Cottin-Bizonne, C., & Bocquet, L. (2013). Optimizing water permeability through the hourglass shape of aquaporins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(41), 16367–16372. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1306447110/ASSET/FB38A278-F0D9-4F9D-9610-E35D1A588770/ASSETS/GRAPHIC/PNAS.1306447110I31.GIF>
- Hashido, M., Kidera, A., & Ikeguchi, M. (2007). Water transport in aquaporins: osmotic permeability matrix analysis of molecular dynamics simulations.

- Hollingsworth, S. A., & Dror, R. O. (2018). Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron*, 99(6), 1129–1143. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2018.08.011/ASSET/F4A0808D-6E29-4BAA-A1F0-68609B810994/MAIN.ASSETS/GR5.JPG>
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Žídek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., ... Hassabis, D. (2021a). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 2021 596:7873, 596(7873), 583–589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Žídek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., ... Hassabis, D. (2021b). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 2021 596:7873, 596(7873), 583–589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Karplus, M., & McCammon, J. A. (2002a). Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature Structural Biology* 2002 9:9, 9(9), 646–652. <https://doi.org/10.1038/nsb0902-646>
- Karplus, M., & McCammon, J. A. (2002b). Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature Structural Biology* 2002 9:9, 9(9), 646–652. <https://doi.org/10.1038/nsb0902-646>
- Krogh, A., Larsson, B., Von Heijne, G., & Sonnhammer, E. L. L. (2001a). Predicting transmembrane protein topology with a hidden markov model: application to complete genomes. *Journal of Molecular Biology*, 305(3), 567–580. <https://doi.org/10.1006/JMBI.2000.4315>
- Krogh, A., Larsson, B., Von Heijne, G., & Sonnhammer, E. L. L. (2001b). Predicting transmembrane protein topology with a hidden markov model: application to complete genomes. *Journal of Molecular Biology*, 305(3), 567–580. <https://doi.org/10.1006/JMBI.2000.4315>
- Kukol, A. (2008). *Molecular Modeling of Proteins*. <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2>
- Li, C., & Wang, W. (2017). Molecular biology of aquaporins. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 969, 1–34. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1057-0_1/COVER
- Lindahl, E. R. (2008). Molecular Dynamics Simulations. *Methods in Molecular Biology*, 443, 3–23. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_1
- Lindorff-Larsen, K., Piana, S., Dror, R. O., & Shaw, D. E. (2011). How fast-folding proteins fold. *Science*, 334(6055), 517–520.

https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1208351/SUPPL_FILE/LINDORFF-LARSEN_SOM-REVISION1.PDF

- Loukas, A., Hotez, P. J., Diemert, D., Yazdanbakhsh, M., McCarthy, J. S., Correa-Oliveira, R., Croese, J., & Bethony, J. M. (2016). Hookworm infection. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2016.88>
- Loukas, A., Maizels, R. M., & Hotez, P. J. (2021). The yin and yang of human soil-transmitted helminth infections. *International Journal for Parasitology*, 51(13–14), 1243–1253. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2021.11.001>
- Marchetti, L., Porciani, D., Mitola, S., & Giacomelli, C. (2022). Editorial: Molecular Insights Into Ligand-Receptor Interactions on the Cell Surface. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 921677. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2022.921677/BIBTEX>
- MGLTools. (n.d.). *mgltools*. Retrieved February 5, 2025, from <https://ccsb.scripps.edu/mgltools/>
- Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular Docking. *Methods in Molecular Biology*, 443, 365–382. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19
- Munareto, D. da S., Lima, A. P. S. de, Zardeto-Sabec, G., & Vieira, S. L. V. (2021). Parasitoses em crianças na fase pré-escolar no Brasil: revisão bibliográfica. *Research, Society and Development*, 10(1), e1910111195. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.111195>
- NCBI. (n.d.). *channel protein, MIP family [Ancylostoma duodenale] - Protein - NCBI*. Retrieved January 28, 2025, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/KIH57997.1>
- NCBI:BLAST. (n.d.). *Protein BLAST: search protein databases using a protein query*. Retrieved January 28, 2025, from <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE=Proteins>
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2018). Principios de Bioquímica . In *Ediciones Omega: Vol. Séptima Edición*. Omega. <https://www.casadellibro.com/libro-principios-de-bioquimica-7-edicion-lehninger/9788428216678/8704949>
- Notredame, C., Higgins, D. G., & Heringa, J. (2000). T-coffee: a novel method for fast and accurate multiple sequence alignment. *Journal of Molecular Biology*, 302(1), 205–217. <https://doi.org/10.1006/JMBI.2000.4042>
- Nussinov, R., & Tsai, C. J. (2013). Allostery in disease and in drug discovery. *Cell*, 153(2), 293–305. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.03.034>
- OPS/OMS. (2024). *Geohelminthiasis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*. <https://www.paho.org/es/temas/geohelminthiasis>
- Prieto-Pérez, L., Pérez-Tanoira, R., Cabello-Úbeda, A., Petkova-Saiz, E., & Górgolas-Hernández-Mora, M. (2016). Geohelminths. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34(6), 384–389. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2016.02.002>

- PubChem. (n.d.). *PubChem*. Retrieved February 5, 2025, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- PyMOL. (n.d.). *PyMOL | pymol.org*. Retrieved February 5, 2025, from <https://www.pymol.org/>
- R Project. (n.d.). *R: The R Project for Statistical Computing*. Retrieved February 5, 2025, from <https://www.r-project.org/>
- Rey Luis. (2009). *Bases da Parasitologia Médica, 3ª edição*. Guanabara Koogan - Grupo GEN. <https://www.grupogen.com.br/bases-da-parasitologia-medica>
- Roche, J. V., & Törnroth-Horsefield, S. (2017). Aquaporin Protein-Protein Interactions. *International Journal of Molecular Sciences 2017, Vol. 18, Page 2255, 18(11)*, 2255. <https://doi.org/10.3390/IJMS18112255>
- Sachdeva, R., & Singh, B. (2014). Insights into structural mechanisms of gating induced regulation of aquaporins. *Progress in Biophysics and Molecular Biology, 114(2)*, 69–79. <https://doi.org/10.1016/J.PBIOMOLBIO.2014.01.002>
- Sampieri, H. R., Collado, F. C., & Lucio, B. M. del P. (2014). *Metodología de la Investigación* (6ta Edición). McGrawHill.
- Siqueira, B. R., Patricia Gomez, A., Silva Santos, S., & Alberto Santana, L. (2020). *Parasitologia - fundamentos e prática clínica* (Guanabara Koogan).
- Song, J., Mak, E., Wu, B., & Beitz, E. (2014). Parasite aquaporins: Current developments in drug facilitation and resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1840(5)*, 1566–1573. <https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2013.10.014>
- Swiss THP. (n.d.). *Ancylostoma duodenale / Necator americanus | Parasite Diagnosis*. Retrieved January 15, 2025, from <https://www.parasite-diagnosis.ch/parasites/Ancylostoma-duodenale---Necator-americanus.html>
- Talamini, do A. A. F. (2014). *Os parasitas de ovinos*. SciELO Books - Editora UNESP.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry, 31(2)*, 455–461. <https://doi.org/10.1002/JCC.21334>
- Urbano, F. M. (2020). *Parasitologia Contemporânea*. Guanabara Koogan. [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737166/epub/cfi/6/46\[%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter13\]!/4/90\[fig13-10\]/2%4051:26](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737166/epub/cfi/6/46[%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter13]!/4/90[fig13-10]/2%4051:26)
- Valderrama, Santiago. (2013). Pasos para Elaborar Proyectos de Investigación Científica Cuantitativa, Cualitativa y Mixta. 2da edicion. *Editorial San Marcos*, 1–495. http://www.editorialsanmarcos.com/index.php?id_product=211&controller=product
- Wickham, H. (2016). *ggplot2*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-24277-4>

- Xin, L., Su, H., Nielsen, C. H., Tang, C., Torres, J., & Mu, Y. (2011). Water permeation dynamics of AqpZ: a tale of two states. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1808(6), 1581–1586. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2011.02.001>
- YASARA. (n.d.). YASARA - Yet Another Scientific Artificial Reality Application. Retrieved February 5, 2025, from <https://www.yasara.org/>
- Zeibig, E. (2014). *Parasitología Clínica - Uma Abordagem Clínico-Laboratorial* (Guanabara Koogan, Ed.; 2ª Edición).

ANEXOS

ANEXO 1.

Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con albendazole, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la conformación 1 y del mismo modo se muestra la

LIGANDO ALBENDAZOLE								
Nº total de corridas	Menor energía de afinidad (mejor posición)	Nº de cluster (clasificadas por afinidad)	Método de selección según posición ordinal	Representantes por bloques según posición ordinal de la corrida	Evaluar la orientación (Si caen en el mismo lugar)	Posición cluster	Posición definida (sitio con mayor probabilidad)	
100	-6,0	17	Los 5 primeros	1	Corrida 13	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la Conformación 2 hay coincidencia exacta e todas las corridas pero en la Conformación 1 coinciden las orientaciones con una ligera variación de movimiento cercano de la corrida 13. Pero con unas variaciones de los hidrogenos polares en cada corrida.	Conformación 2 Conformación 1	
				2	Corrida 14			
				3	Corrida 15			
				4	Corrida 27			
				5	Corrida 30			
			Los 5 intermedio	7	Corrida 38	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de la corrida 64. Pero con unas variaciones de los hidrogenos polares en cada corrida.	Conformación 1	
				8	Corrida 61			
				9	Corrida 64			
				10	Corrida 65			
				11	Corrida 66			
				13	Corrida 83			
			Los 5 últimos	14	Corrida 84	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de la corrida 83. Pero con unas variaciones de los hidrogenos polares en cada corrida.	Conformación 1	
				15	Corrida 85			
				16	Corrida 92			
				17	Corrida 94			
			Los 5 primeros	18	Corrida 10	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de las corridas 16 y 22. Pero con unas variaciones de los hidrogenos polares en cada corrida.	Conformación 1	
				19	Corrida 12			
20	Corrida 16							
21	Corrida 18							

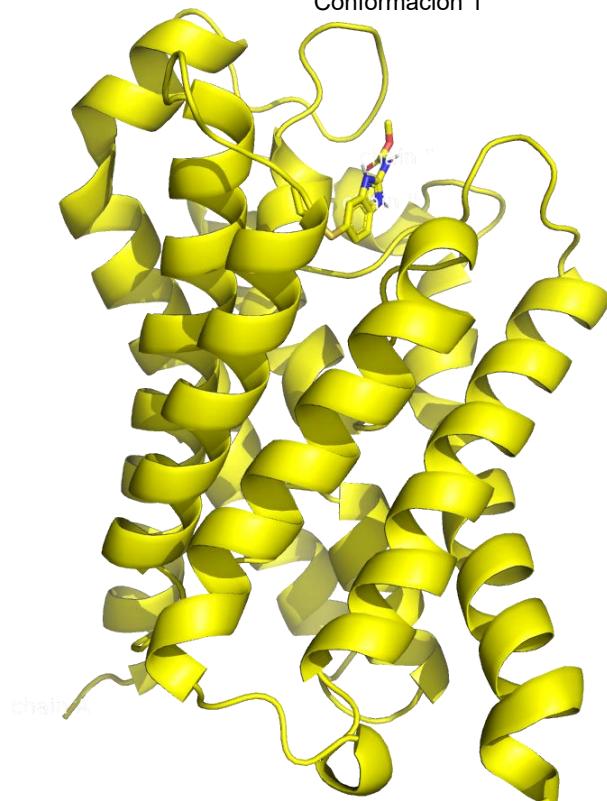
Conformación 1 (A lo largo del clúster se mantiene la misma conformación y por lo tanto me da un valor de confiabilidad)

		22	Corrida 22			
		32	Corrida 47	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida. En la Conformación 2 coinciden las orientaciones en la membrana extracelular a una variación de movimiento de las corridas 49 y 52 y en la Conformación 1 coinciden las orientaciones en la membrana extracelular con una variación ligera de la corrida 51 y en la membrana intracelular la corrida 49. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 2 Conformación 1	
	Los 5 intermedio	33	Corrida 49			
		34	Corrida 4			
		35	Corrida 51			
		36	Corrida 52			
		46	Corrida 86	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de las corridas 96, 99 y 9. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1	
	Los 5 últimos	47	Corrida 96			
		48	Corrida 97			
		49	Corrida 99			
		50	Corrida 9			
		51	Corrida 100	Haciendo la comparación en las 9 posiciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la posición 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de las corridas 100, 20 y 24. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1	
	Los 5 primeros	52	Corrida 11			
		53	Corrida 1			
		54	Corrida 20			
		55	Corrida 24			
		64	Corrida 42	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de las corridas 50, 53 y 56. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Posición 1	
-5,8	32	Los 5 intermedio	65			Corrida 50
			66			Corrida 53
			67			Corrida 56
			68			Corrida 5
		78	Corrida 89	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de la corrida 91. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1	
	Los 5 últimos	79	Corrida 8			
		80	Corrida 91			
		81	Corrida 93			
		82	Corrida 98			

-5,7	17
------	----

-5,6	1
------	---

Complex_albendazole
Conformación 1



ANEXO 2.

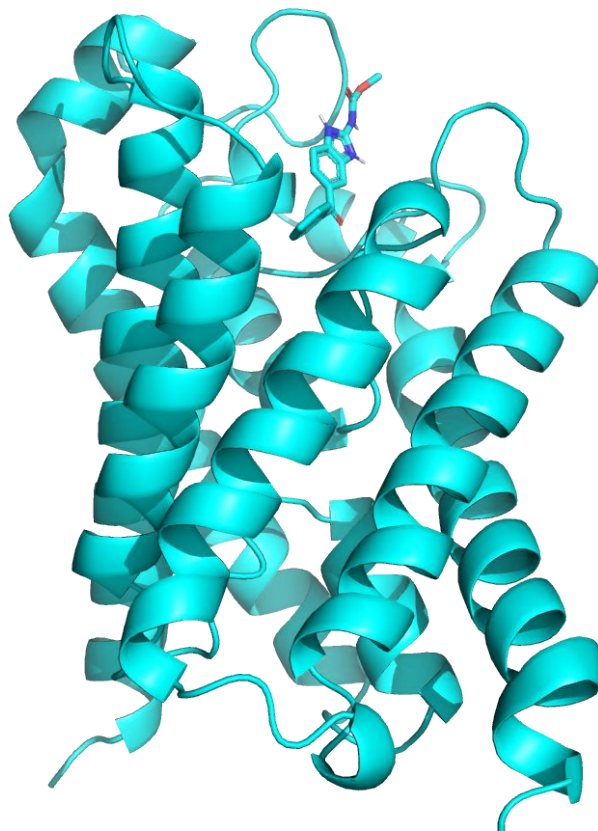
Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con mebendazole, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la **conformación 1** y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.

LIGANDO MEBENDAZOLE										
Nº total de corridas	Menor energía de afinidad (mejor posición)	Nº de cluster (clasificadas por afinidad)	Método de selección según posición ordinal	Representantes por bloques según posición ordinal de la corrida	Evaluar la orientación (Si caen en el mismo lugar)	Posición cluster	Posición definida (sitio con mayor probabilidad)			
100	-7,6	2	Todas las corridas	1	Corrida 76	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones. Pero con unas variaciones de los hidrogenos polares en cada corrida.	Conformación 1			
				2	Corrida 84					
				3	Corrida 15					
				4	Corrida 16					
				5	Corrida 21					
				6	Corrida 23					
				7	Corrida 24					
	-7,5	21	Los 5 intermedio	11	Corrida 35	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida por la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1	Conformación 1 (A lo largo del clúster se mantiene la misma conformación y me da un valor de confiabilidad)		
				12	Corrida 37					
				13	Corrida 42					
				14	Corrida 43					
				15	Corrida 4					
				19	Corrida 74					
				20	Corrida 75					
				21	Corrida 8					
				22	Corrida 91					
				23	Corrida 99					
				21	Corrida 8				Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida por la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1
				22	Corrida 91					
				23	Corrida 99					

-7,4	10						
-7,3	12						
			46	Corrida 100	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida por la membrana extracelular. En la Conformación1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de la corrida 11 y 27. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación1 (Conformación propia para este clúster)	
			47	Corrida 10			
		Los 5 primeros	48	Corrida 11			
			49	Corrida 22			
			50	Corrida 27			
			53	Corrida 40	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida por la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de las corridas 40,5 y 61. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1 (Conformación propia para este clúster)	
-7,2	19		54	Corrida 50			
		Los 5 intermedio	55	Corrida 54			
			56	Corrida 5			
			57	Corrida 61			
			60	Corrida 77	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida por la membrana extracelular. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de las corridas 7, 86 y 92. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1 (Conformación propia para este clúster)	
			61	Corrida 79			
		Los 5 últimos	62	Corrida 7			
			63	Corrida 86			
			64	Corrida 92			
-7,1	13						
-7,0	7						
-6,9	11						
-6,8	5						

Conformación 1

Complex_mebendazole
Conformación 1

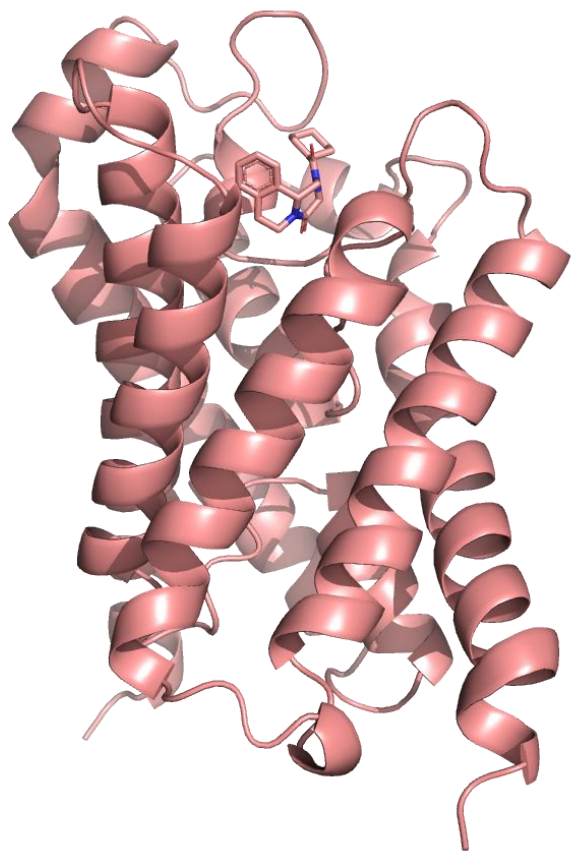


ANEXO 3.

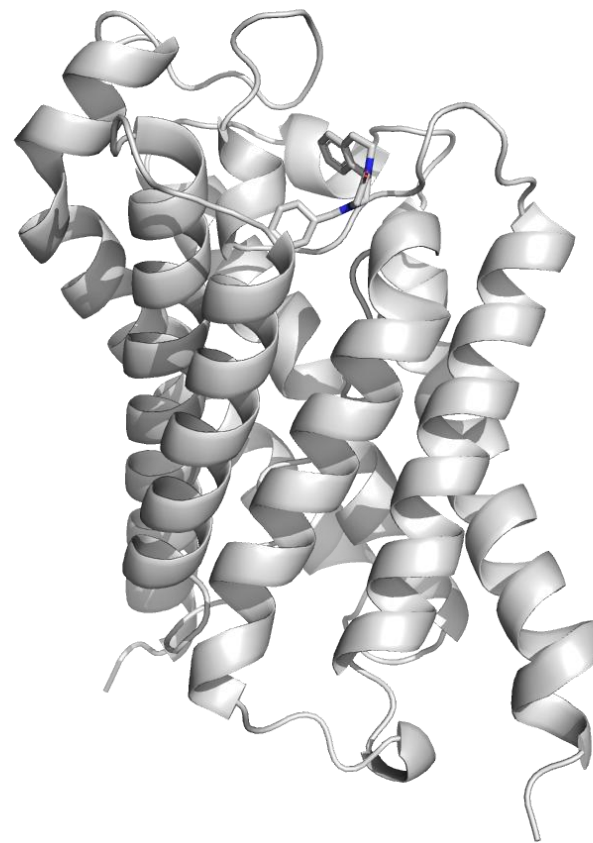
Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con cada praziquantel, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la **conformación 1 y 3** y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.

LIGANDO PRAZICUANTEL									
Nº total de corridas	Menor energía de afinidad (mejor posición)	Nº de cluster (clasificadas por afinidad)	Método de selección según posición ordinal	Representantes por bloques según posición ordinal de la corrida	Evaluar la orientación (Si caen en el mismo lugar)	Posición consenso	Posición definida		
100	-7,4	6	Todos	1	Corrida 23	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida por la membrana extracelular. En la Conformación exacta 1 y 3 coinciden las orientaciones, pero en diferente lugar. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación1 Conformación 3		
				2	Corrida 40				
				3	Corrida 44				
				4	Corrida 46				
				5	Corrida 51				
				6	Corrida 72				
					7	Corrida 100	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida por la membrana extracelular. En la Conformación exacta 1 y 3 coinciden las orientaciones, pero en diferente lugar. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación1 Conformación 3	Conformación1 Conformación 3
			Los 5 primeros	8	Corrida 10				
				9	Corrida 11				
				10	Corrida 12				
				11	Corrida 13				
	-7,3	94	Los 5 intermedio	51	Corrida 54	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida por la membrana extracelular. En la Conformación exacta 1 y 3 coinciden las orientaciones, pero en diferente lugar. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación1 Conformación 3		
					52				Corrida 55
					53				Corrida 56
					54				Corrida 57
					55				Corrida 58
			Los 5 últimos	96	Corrida 96	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida por la membrana extracelular. En la Conformación exacta 1 y 3 coinciden las orientaciones, pero en diferente lugar. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación1 Conformación 3		
			97	Corrida 97					
			98	Corrida 98					
			99	Corrida 99					

Complex_praziquantel
Conformación 1



Complex_praziquantel
Conformación 3

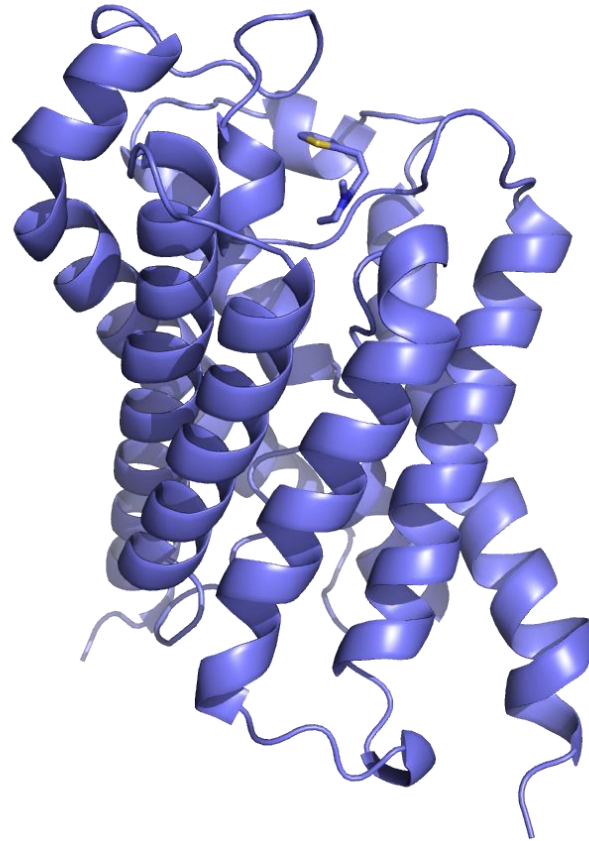


ANEXO 4.

Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con pyrantel, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la **conformación 3** y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.

LIGANDO PYRANTEL								
Nº total de corridas	Menor energía de afinidad (mejor posición)	Nº de cluster (clasificadas por afinidad)	Método de selección según posición ordinal	Representantes por bloques según posición ordinal de la corrida	Evaluar la orientación (Si caen en el mismo lugar)	Posición consenso	Posición definida	
100	-5,3	100	Los 5 primeros	1	Corrida 100	Haciendo la comparación en las 9 posiciones que tiene cada corrida. Coinciden las orientaciones en la posición 3 en mismo lugar exacto por la membrana extracelular y la posición 1 y 2 coinciden en mismo lugar por el canal medio externo de la proteína.	Conformación 3	
				2	Corrida 10			
				3	Corrida 11			
				4	Corrida 12			
				5	Corrida 13			
			48	Corrida 52	Haciendo la comparación en las 9 posiciones que tiene cada corrida. Coinciden las orientaciones en la posición 3 en mismo lugar exacto por la membrana extracelular, pero con una ligera variación de movimiento cercano de la corrida 55 y la posición 1 y 2 coinciden en mismo lugar por el canal medio externo de la proteína.	Conformación 3	Conformación 3	
			49	Corrida 53				
			50	Corrida 54				
			51	Corrida 55				
			52	Corrida 56				
			96	Corrida 96	Haciendo la comparación en las 9 posiciones que tiene cada corrida. Coinciden las orientaciones en la posición 3 en mismo lugar exacto por la membrana extracelular y la posición 1 y 2 coinciden en mismo lugar por el canal medio externo de la proteína.	Conformación 3	Conformación 3	
			97	Corrida 97				
			98	Corrida 98				
			99	Corrida 99				
			100	Corrida 9				

Complex_pyrantel
Conformación 3



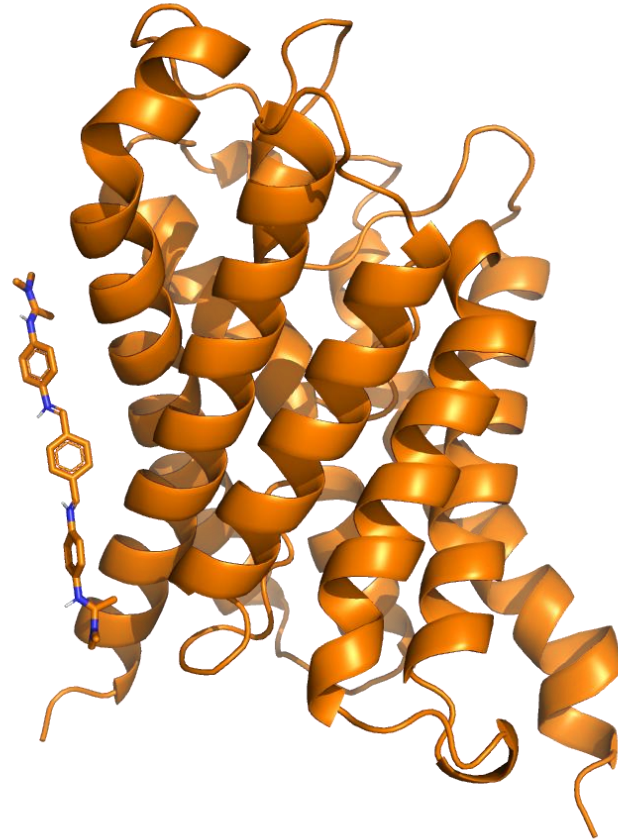
ANEXO 5.

Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con tribendimidine, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la **conformación 1 y 2** pero caen en el canal externo de la proteína y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.

LIGANDO TRIBENDIMEDINE								
Nº total de corridas	Menor energía de afinidad (mejor posición)	Nº de cluster (clasificadas por afinidad)	Método de selección según posición ordinal	Representantes por bloques según posición ordinal de la corrida	Evaluar la orientación (Si caen en el mismo lugar)	Posición cluster	Posición definida	
100	-6,6	8	Todas las corridas	1	Corrida 18	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida. En la Conformación 2 coinciden las orientaciones, pero en el canal externo de la proteína y la corrida 63 cae en el poro de la membrana intracelular. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 2	
				2	Corrida 26			
				3	Corrida 32			
				4	Corrida 63			
				5	Corrida 71			
				6	Corrida 78			
				7	Corrida 84			
				8	Corrida 86			
	-6,5	42	Los 5 primeros	9	Corrida 100	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida. En la Conformación 2 coinciden las orientaciones, pero en el canal externo de la proteína de la corrida 100, 13 y 14 mientras la corrida 10 y 11 cae en el poro de la membrana intracelular. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 2	La Conformación 1 y 2 caen en canal externo de la proteína.
				10	Corrida 10			
				11	Corrida 11			
				12	Corrida 13			
				13	Corrida 14			
				27	Corrida 56			
28				Corrida 57				
29	Corrida 58							
-6,5	42	Los 5 intermedio	30	Corrida 59	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida. En la Conformación 2 coinciden las orientaciones, pero en el canal externo de la proteína y la corrida 5 cae en el poro de la membrana intracelular. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 2		
			31	Corrida 5				
			46	Corrida 90				
-6,5	42	Los 5 últimos	47	Corrida 93	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones, pero en el canal externo de la proteína y la corrida 93 cae en el poro de la membrana intracelular. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1		
			47	Corrida 93				

			48	Corrida 94	orientaciones, pero en el canal externo de la proteína. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	
			49	Corrida 98		
			50	Corrida 9		
			51	Corrida 15	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones, pero en el canal externo de la proteína. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1
		Los 5 primeros	52	Corrida 16		
			53	Corrida 1		
			54	Corrida 21		
			55	Corrida 23		
			72	Corrida 44	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida. En la Conformación 2 coinciden las orientaciones, pero en el canal externo de la proteína mientras la corrida 48 cae en el poro de la membrana intracelular. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 2
		Los 5 intermedio	73	Corrida 46		
			74	Corrida 48		
			75	Corrida 4		
			76	Corrida 50		
			94	Corrida 92	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida. En la Conformación 1 coinciden las orientaciones, pero en el canal externo de la proteína mientras la corrida 97 cae en el poro de la membrana intracelular. Pero con unas variaciones de los hidrogeno polares en cada corrida.	Conformación 1
		Los 5 últimos	95	Corrida 95		
			96	Corrida 96		
			97	Corrida 97		
			98	Corrida 99		
-6,4	48					
-6,3	2					

Complex_tribendimedine
Conformación 1

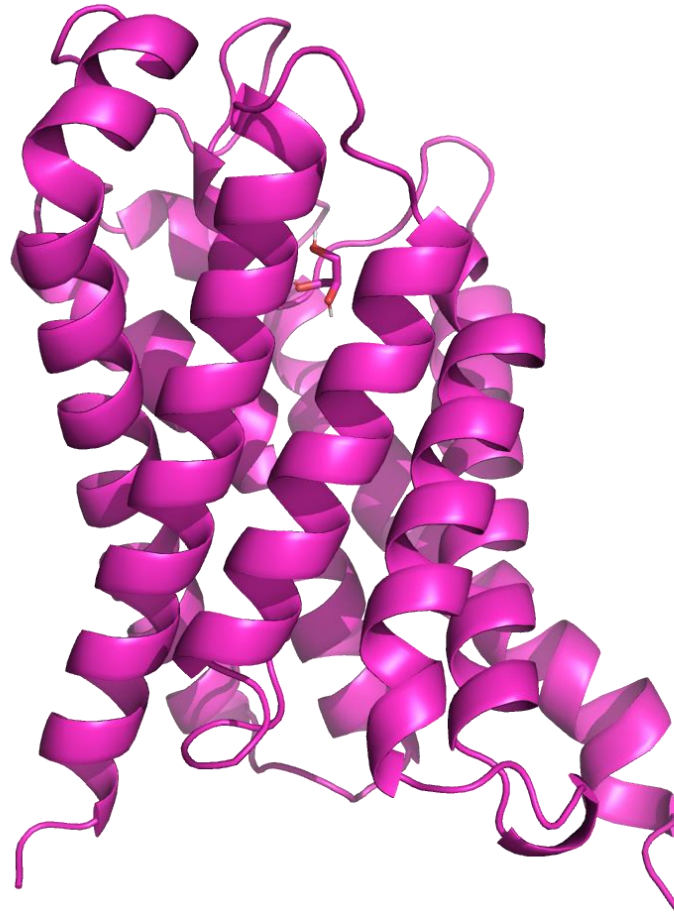


ANEXO 6.

Análisis de las 100 corridas de docking molecular que se llevó a cabo en el AutoDock Vina con el glicerol, en el cuadro se muestra las poses con las energías de enlace más bajas y la posición definida es la **conformación 1** pero caen en el canal externo de la proteína y del mismo modo se muestra la el complejo tridimensional receptor – ligando en esa posición.

LIGANDO GLYCEROL											
Nº total de corridas	Menor energía de afinidad (mejor posición)	Nº de cluster (clasificadas por afinidad)	Método de selección según posición ordinal	Representantes por bloques según posición ordinal de la corrida	Evaluar la orientación (Si caen en el mismo lugar)	Posición cluster	Posición definida (sitio con mayor probabilidad)				
100	-3,7	78	Los 5 primeros	1	Corrida 100	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la conformación 1 coinciden las orientaciones. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1	Conformación 1 (A lo largo del cluster se mantiene la misma conformación y me da un valor de confiabilidad)			
				2	Corrida 11						
				3	Corrida 13						
				4	Corrida 14						
				5	Corrida 15						
			Los 5 intermedios	37	Corrida 4	Haciendo la comparación en las 9 conformaciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de la corrida 50. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1				
				38	Corrida 50						
				39	Corrida 51						
				40	Corrida 52						
				41	Corrida 53						
			Los 5 últimos	74	Corrida 96	Haciendo la comparación en las 9 posiciones que tiene cada corrida en la membrana extracelular. En la conformación 1 coinciden las orientaciones a una ligera variación de movimiento cercano de la corrida 97. Pero con unas variaciones de los hidrógenos polares en cada corrida.	Conformación 1				
				75	Corrida 97						
				76	Corrida 98						
				77	Corrida 99						
				78	Corrida 9						
				-3,6	19						
				-3,5	3						

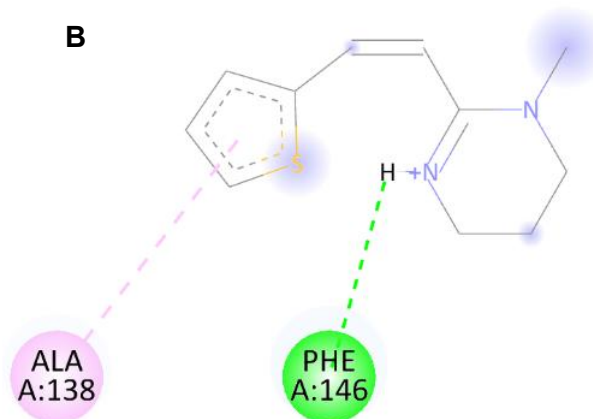
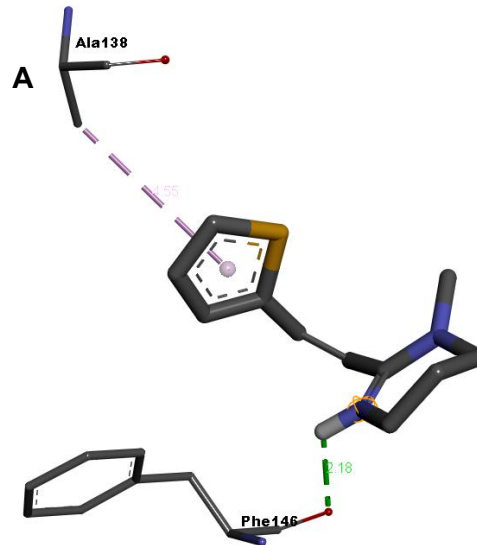
Complex_glycerol
Conformación 1



ANEXO 7.

Las figuras muestran la interacción molecular entre la acuaporina de *Ancylostoma duodenale* (AdAQP) y el pyrantel.

(A) La vista tridimensional revela cómo el pyrantel se orienta en el sitio de unión, interactuando principalmente con los residuos Ala138 y Phe146 mediante enlaces de hidrógeno convencionales y fuerzas pi-alkilo. (B) La representación bidimensional simplifica estas interacciones en un esquema coloreado, mostrando los enlaces de hidrógeno en verde y las interacciones pi-alkilo en púrpura. Este análisis destaca la afinidad del pyrantel por AdAQP y su capacidad para formar interacciones clave en el sitio activo del receptor.



Interactions
Conventional Hydrogen Bond

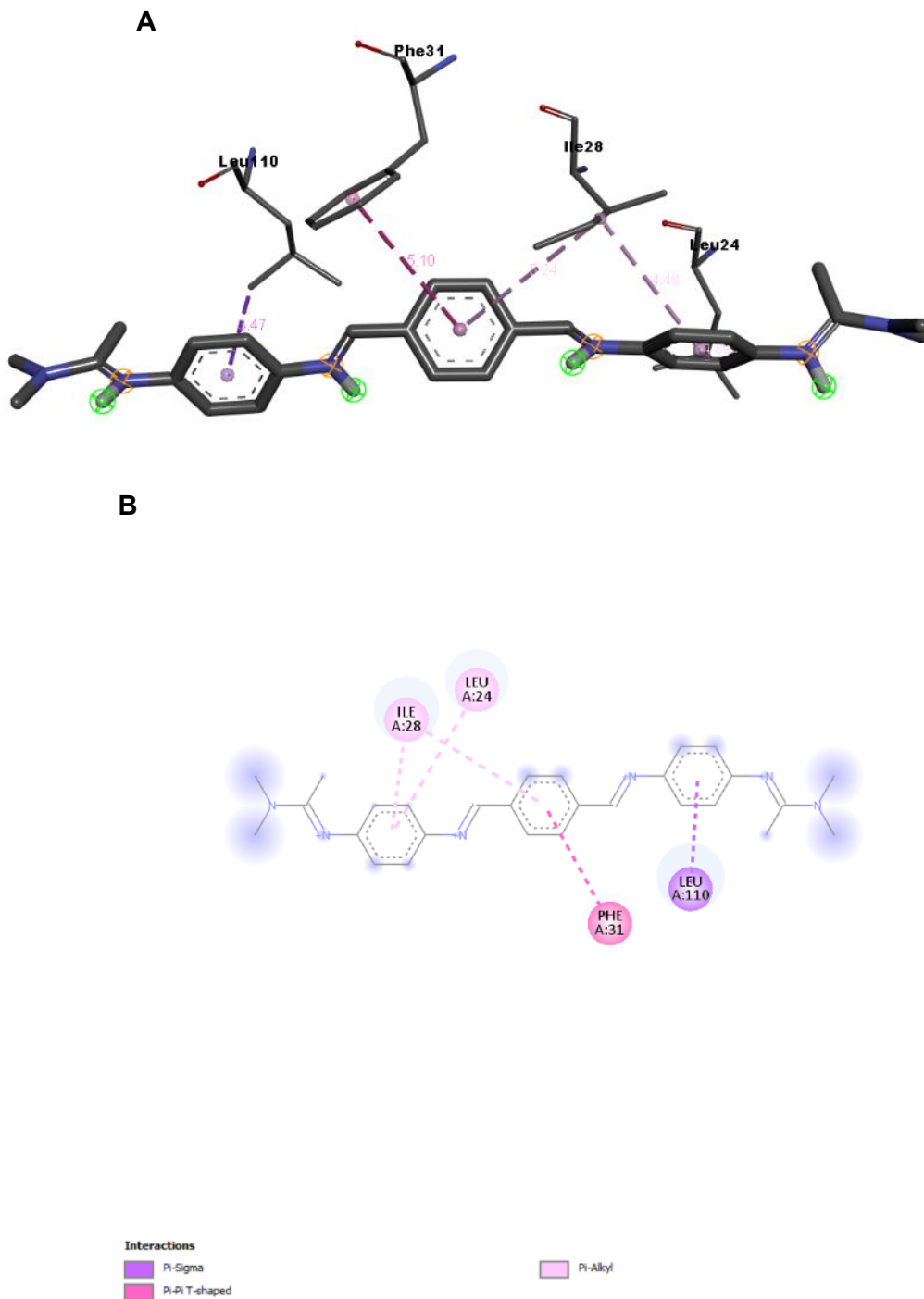
Pi-Alkyl

ANEXO 8.

Las imágenes muestran la interacción molecular entre la acuaporina de *Ancylostoma duodenale* (AdAQP) y la tribendimidina.

(A) En la vista tridimensional, la tribendimidina interactúa con residuos como Leu24, Ile28, Phe31 y Leu110 mediante interacciones pi-pi en forma de T, pi-sigma y pi-alkilo.

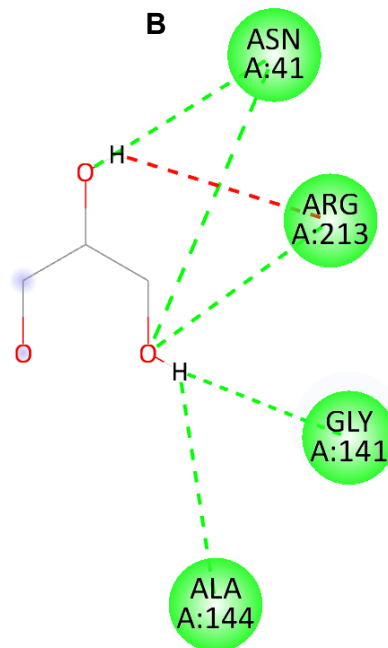
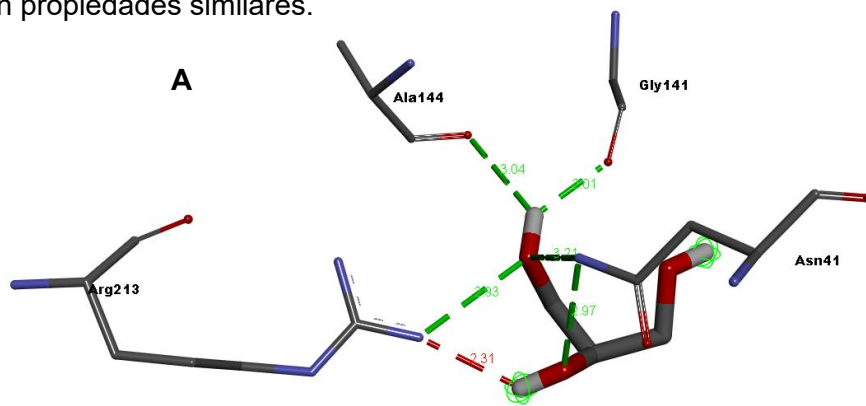
(B) La representación bidimensional simplifica estas interacciones en un esquema, destacando los residuos clave y los tipos de interacción mediante líneas púrpuras. Este análisis resalta la afinidad de la tribendimidina por AdAQP y su potencial como modulador de esta proteína.




ANEXO 9.


Las figuras muestran la interacción del glicerol con la acuaporina de *Ancylostoma duodenale* (AdAQP), sirviendo como referencia por su permeabilidad característica en acuagliceroporinas.

(A) En la vista tridimensional, el glicerol se posiciona en el canal de permeabilidad, formando enlaces de hidrógeno con residuos clave como Asn41, Gly141, Ala144 y Arg213. Estas interacciones son fundamentales para el transporte eficiente de glicerol a través de acuagliceroporinas, lo que confirma su papel como molécula modelo en el estudio de la selectividad de estas proteínas. (B) La representación bidimensional esquematiza estas interacciones, destacando enlaces de hidrógeno convencionales (líneas verdes) y una interacción menos favorable entre donadores (línea roja). Este análisis resalta la especificidad de AdAQP para glicerol, lo que puede ser útil para comprender los mecanismos de transporte en acuagliceroporinas y diseñar compuestos con propiedades similares.



Interactions

 Conventional Hydrogen Bond

 Unfavorable Donor-Donor

ANEXO 10.

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
AdAQP	Acuaporina de <i>Ancylostoma duodenale</i>
ANOVA	Análisis de varianza
Apo	Forma libre de la proteína, sin ligando
AutoDock	Software para acoplamiento molecular (docking)
MD	Dinámica molecular (<i>Molecular Dynamics</i>)
MIP	Proteínas intrínsecas de membrana (<i>Major Intrinsic Proteins</i>)
NCBI	Centro Nacional para la Información Biotecnológica (<i>National Center for Biotechnology Information</i>)
NPA	Motivo conservado Asn-Pro-Ala
PDB	Banco de Datos de Proteínas (<i>Protein Data Bank</i>)
pH	Potencial de hidrógeno (medida de acidez)
PyMOL	Software de visualización molecular
Rg	Radio de giro (<i>Radius of Gyration</i>)
RMSD	Desviación cuadrática media (<i>Root Mean Square Deviation</i>)
RMSF	Fluctuación cuadrática media (<i>Root Mean Square Fluctuation</i>)
SMILES	Sistema simplificado de entrada lineal para especificación molecular (<i>Simplified Molecular Input Line Entry System</i>)
VMD	Visual Molecular Dynamics
α -helix	Hélice alfa (estructura secundaria de proteínas)

ANEXO 11.

Fotografías de evidencias de archivos, paquetes y scripts en los softwares del docking molecular y los análisis de datos de la dinámica molecular en reuniones programadas con los co-asesores.

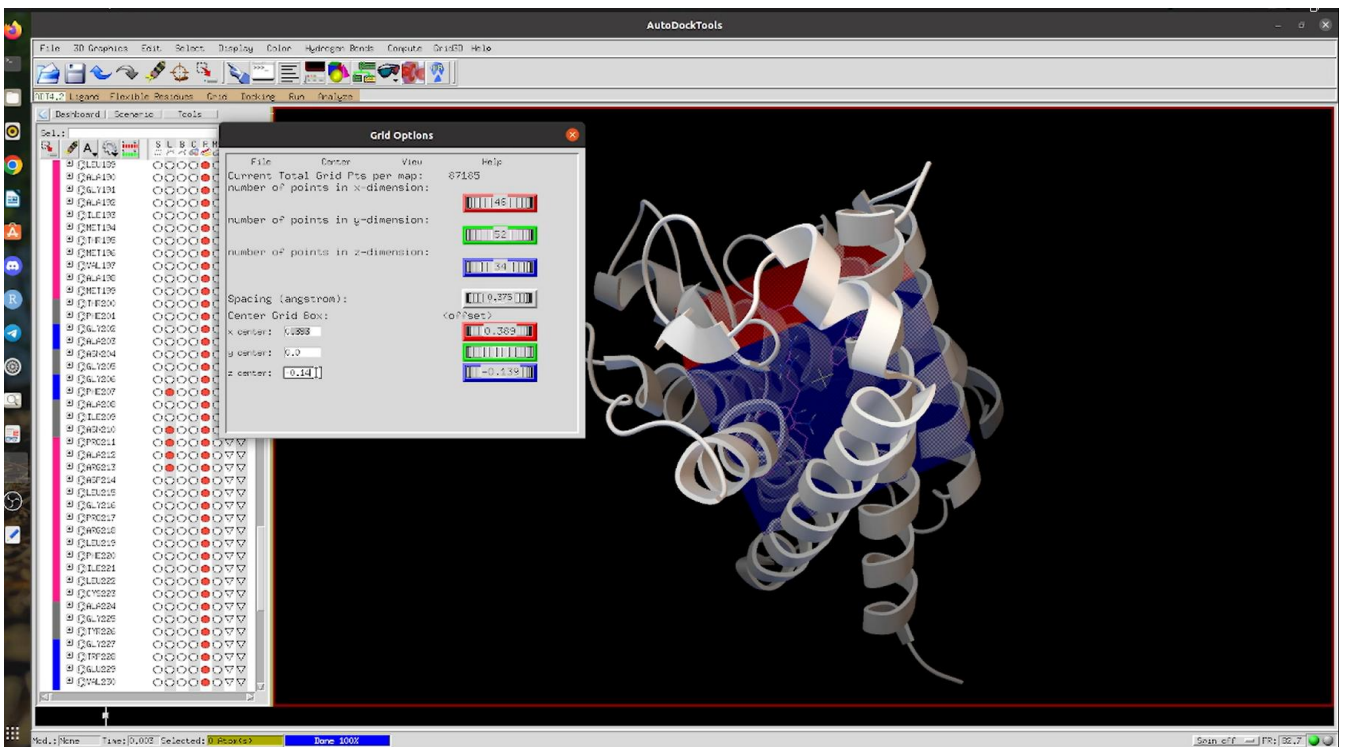
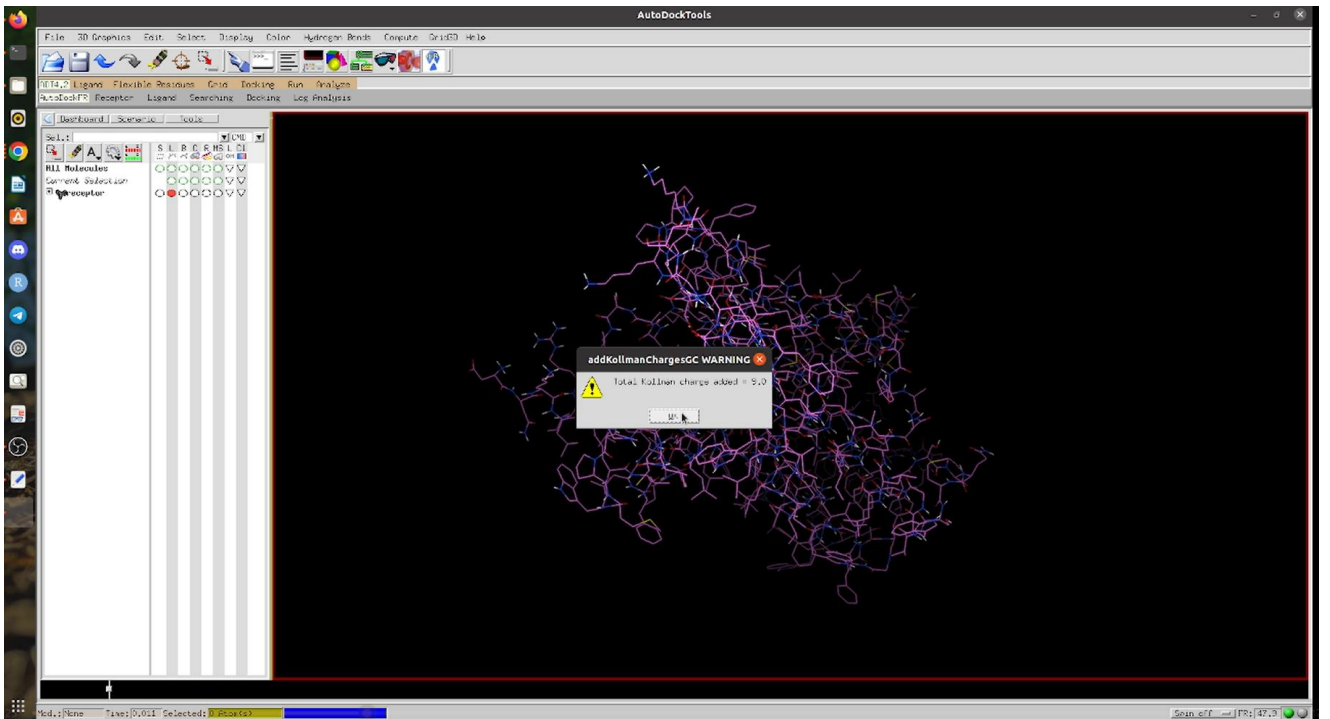
The screenshot shows a Linux desktop environment. On the left, a file manager window displays a directory containing various files related to molecular docking, including 'box.dat', 'genetics_algorithm.dlg', 'genetics_algorithm.dpf', 'grid_map.glg', 'grid_map.gpf', 'ligando.pdb', 'ligando.pdbqt', and several Python scripts like 'prepare_dpf.py', 'prepare_dpf4.py', 'prepare_gpf4.py', 'prepare_ligand4.py', and 'prepare_receptor4.py'. The main window is a terminal window titled 'yhony-sumari@yhony-sumari: ~/Descargas/testis/p4.docking.molecular/autodock'. It displays the output of a command, showing a table of user coordinates and atom properties, followed by AVSFLD parameters.

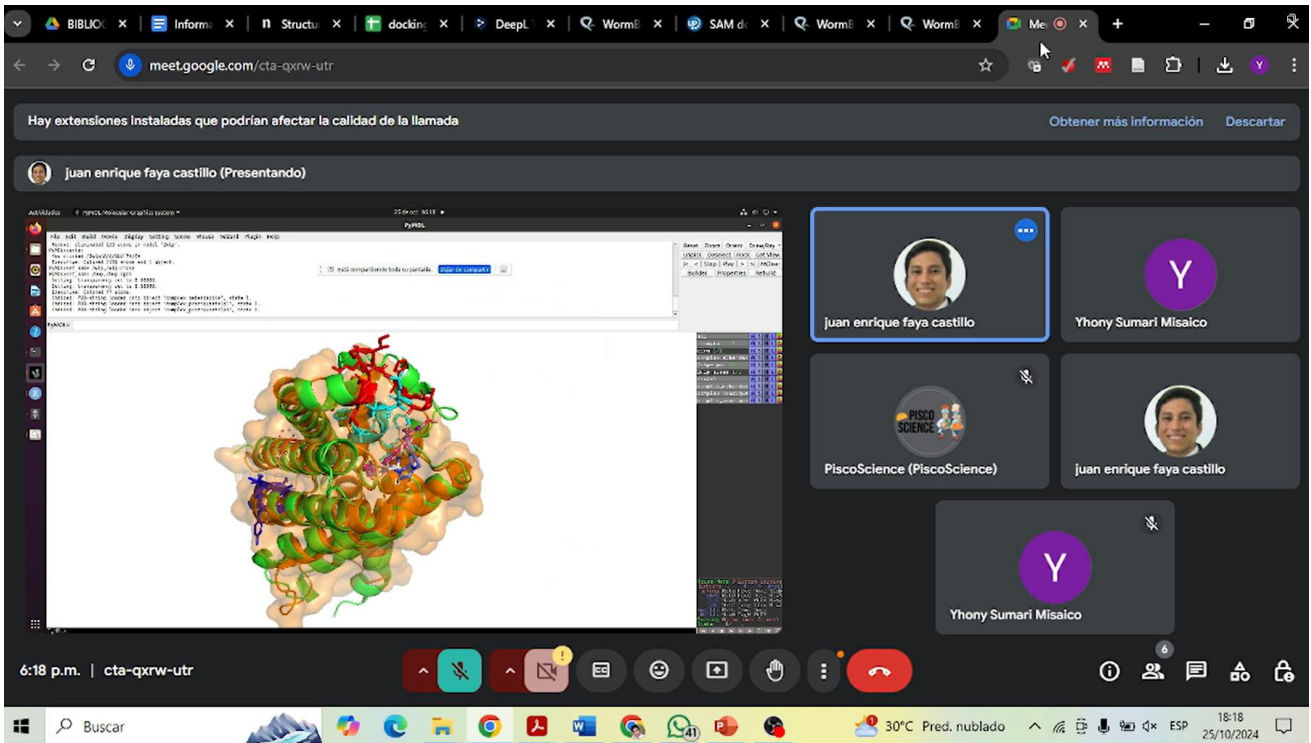
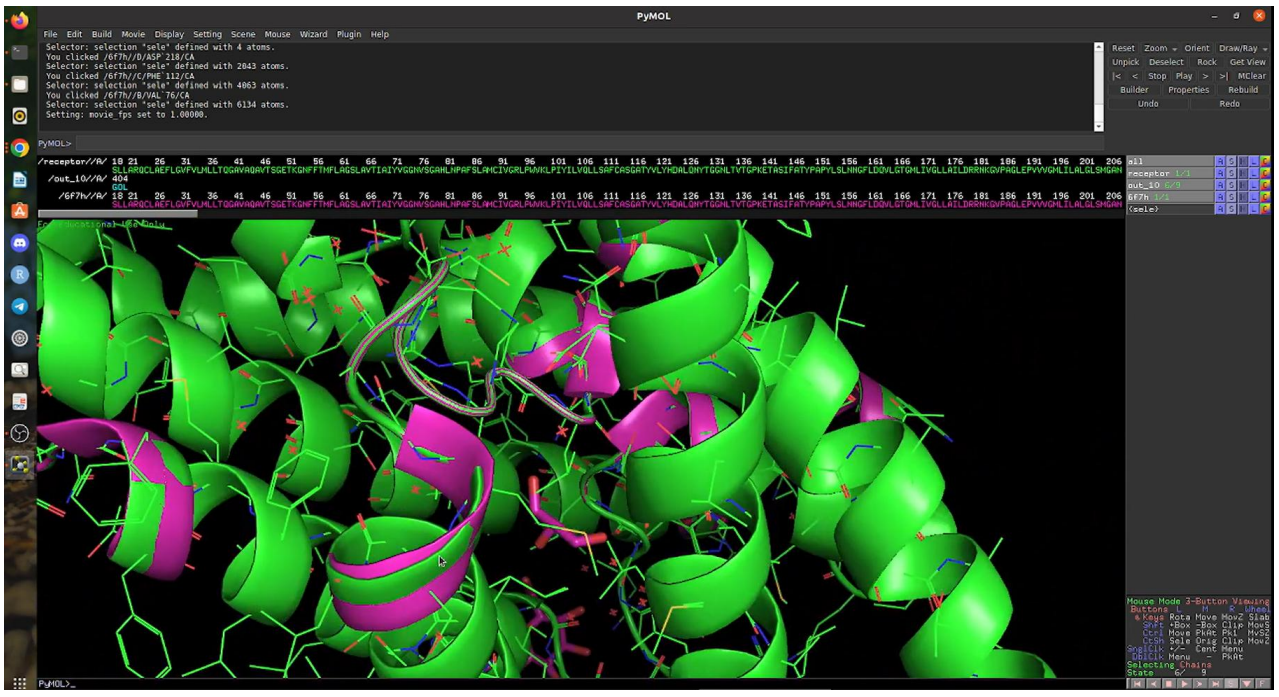
```
USER NEMOFF axtsangle 0.546443 -0.135859 0.026403 -159.296096
USER NEMOFF quaternione 0.537549 -0.133647 0.812951 -0.179694
USER NEMOFF dtheb 147.23 -179.93 -88.07 -115.09 178.02
USER
USER x y z vdw Elec q RMS
ATOM 1 C UNL 1 -0.746 -0.240 -0.524 -0.27 +0.01 +0.169 1.789
ATOM 2 C UNL 1 0.550 -0.760 0.125 -0.29 -0.05 +0.169 1.789
ATOM 3 C UNL 1 1.731 0.233 0.001 -0.47 -0.06 +0.169 1.789
ATOM 4 O UNL 1 2.894 -0.347 0.547 -0.63 +0.24 -0.380 1.789
ATOM 5 H UNL 1 2.596 -0.924 1.290 -0.37 -0.26 +0.211 1.789
ATOM 6 O UNL 1 0.318 -1.067 1.478 -0.22 +0.17 -0.380 1.789
ATOM 7 H UNL 1 0.473 -2.040 1.054 -0.33 -0.21 +0.211 1.789
ATOM 8 O UNL 1 -1.793 -0.166 0.404 -0.86 -0.13 -0.380 1.789
ATOM 9 H UNL 1 -1.400 -0.363 1.294 +0.19 +0.03 +0.211 1.789
TER
ENDMDL

AVSFLD: # AVS field file
AVSFLD: #
AVSFLD: # Created by AutoDock
AVSFLD: #
AVSFLD: # nDim=2 # number of dimensions in the field
AVSFLD: # nspace=1 # number of physical coordinates
```

The screenshot shows the PyMOL molecular visualization software interface. The main window displays a 3D molecular model of a protein-ligand complex. The protein is shown as a green and red surface, and the ligand is shown as a blue and white stick model. The interface includes a menu bar, a toolbar, and a command line. A terminal window in the foreground shows the output of a command, displaying a table of log files and their associated RMS values.

```
1 log_out/out_25.log 1 -6.8 0.000 0.000
2 log_out/out_27.log 1 -6.0 0.000 0.000
3 log_out/out_28.log 1 -6.0 0.000 0.000
4 log_out/out_46.log 1 -6.0 0.000 0.000
5 log_out/out_6.log 1 -6.0 0.000 0.000
6 log_out/out_8.log 1 -6.0 0.000 0.000
7 log_out/out_9.log 1 -6.0 0.000 0.000
8 log_out/out_10.log 1 -5.9 0.000 0.000
9 log_out/out_13.log 1 -5.9 0.000 0.000
10 log_out/out_16.log 1 -5.9 0.000 0.000
11 log_out/out_20.log 1 -5.9 0.000 0.000
12 log_out/out_21.log 1 -5.9 0.000 0.000
13 log_out/out_22.log 1 -5.9 0.000 0.000
14 log_out/out_26.log 1 -5.9 0.000 0.000
15 log_out/out_2.log 1 -5.9 0.000 0.000
16 log_out/out_30.log 1 -5.9 0.000 0.000
17 log_out/out_32.log 1 -5.9 0.000 0.000
18 log_out/out_34.log 1 -5.9 0.000 0.000
19 log_out/out_39.log 1 -5.9 0.000 0.000
20 log_out/out_45.log 1 -5.9 0.000 0.000
21 log_out/out_47.log 1 -5.9 0.000 0.000
22 log_out/out_48.log 1 -5.9 0.000 0.000
23 log_out/out_49.log 1 -5.9 0.000 0.000
24 log_out/out_4.log 1 -5.9 0.000 0.000
25 log_out/out_7.log 1 -5.9 0.000 0.000
26 log_out/out_11.log 1 -5.8 0.000 0.000
27 log_out/out_14.log 1 -5.8 0.000 0.000
28 log_out/out_15.log 1 -5.8 0.000 0.000
29 log_out/out_17.log 1 -5.8 0.000 0.000
30 log_out/out_18.log 1 -5.8 0.000 0.000
31 log_out/out_24.log 1 -5.8 0.000 0.000
32 log_out/out_29.log 1 -5.8 0.000 0.000
33 log_out/out_37.log 1 -5.8 0.000 0.000
34 log_out/out_40.log 1 -5.8 0.000 0.000
35 log_out/out_41.log 1 -5.8 0.000 0.000
36 log_out/out_42.log 1 -5.8 0.000 0.000
37 log_out/out_43.log 1 -5.8 0.000 0.000
38 log_out/out_44.log 1 -5.8 0.000 0.000
39 log_out/out_50.log 1 -5.8 0.000 0.000
40 log_out/out_12.log 1 -5.7 0.000 0.000
41 log_out/out_19.log 1 -5.7 0.000 0.000
42 log_out/out_1.log 1 -5.7 0.000 0.000
43 log_out/out_23.log 1 -5.7 0.000 0.000
44 log_out/out_31.log 1 -5.7 0.000 0.000
45 log_out/out_33.log 1 -5.7 0.000 0.000
46 log_out/out_35.log 1 -5.7 0.000 0.000
47 log_out/out_36.log 1 -5.7 0.000 0.000
```





ANEXO 12.

Matriz de consistencia

Título: Caracterización del mecanismo molecular de acuaporina (aqp) de *Ancylostoma duodenale* mediante análisis *in silico*

Autor: Yhony Sumari Misaico

Problema	Objetivos	Hipótesis	Marco teórico	Variables e Indicadores	Metodología
<p>¿La proteína de canal identificada en <i>Ancylostoma duodenale</i>, perteneciente a la familia MIP, presenta características estructurales, funcionales y dinámicas conservadas que la sitúan dentro del grupo de las acuaporinas, permitiendo su caracterización como un blanco molecular potencial?</p>	<p>Objetivo general</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Identificar y caracterizar el mecanismo molecular de la acuaporina presente en <i>Ancylostoma duodenale</i> utilizando herramientas y técnicas <i>in silico</i>. <p>Objetivo específico</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Obtener y analizar la secuencia de aminoácidos de proteína de canal de <i>Ancylostoma duodenale</i> a partir de bases públicas y secuencias disponibles. ● Comparar la secuencia de aminoácido de proteína de canal de <i>Ancylostoma duodenale</i> con acuaporina (aqp) de <i>Caenorhabditis elegans</i> y <i>Homo Sapiens</i> mediante alineamiento múltiple. ● Realizar la predicción tridimensional de la secuencia de proteína de canal de <i>Ancylostoma duodenale</i> mediante AlphaFold2. ● Determinar el acoplamiento molecular de acuaporina (aqp) de <i>Ancylostoma duodenale</i> frente a posibles inhibidores potenciales. ● Determinar mediante simulaciones de dinámica molecular la acuaporina (aqp) de <i>Ancylostoma duodenale</i> para explorar y comprender su comportamiento. ● Identificar los residuos clave y las regiones estructurales relevantes para la interacción de la acuaporina (aqp) con moléculas de agua y otros posibles sustratos. 	<p>La acuaporina identificada en <i>Ancylostoma duodenale</i> pertenece a un grupo conservado de proteínas de canal tipo acuaporina, y conserva mecanismos moleculares clave en términos de estructura, función e interacción dinámica, lo que permite su caracterización detallada y su potencial aprovechamiento como diana terapéutica.</p>	<p>• Antecedentes</p> <p>• Bases teóricas</p> <ul style="list-style-type: none"> – Enteroparasitosis – Anquilostomiasis – A. duodenale – Acuaporinas (AQPs) – Regulación de las AQPs – AQPs en parásitos – Implicaciones terapéuticas de las AQPs 	<p>Variable uno Obtención y análisis de secuencia de aminoácidos de proteína de canal de <i>Ancylostoma duodenale</i></p> <p>Indicador</p> <ul style="list-style-type: none"> • Filtración de proteínas hipotéticas • Filtración de proteínas putativas • Longitud y características funcionales de la secuencia seleccionada <p>Variable dos Comparación y alineamiento múltiple de las secuencias de aminoácidos de proteína de canal obtenida de <i>Ancylostoma duodenale</i> con acuaporinas (aqp) de <i>Caenorhabditis elegans</i> y <i>Homos sapiens</i></p> <p>Indicador</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de identidad • Cobertura • Sitios funcionales relacionados con la actividad biológica de la proteína <p>Variable tres Docking molecular de AdAQP (acuaporina de <i>A. duodenale</i>) con cinco ligandos como potenciales inhibidores</p> <p>Indicador</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docking molecular ciego entre los ligandos y el receptor <p>Variable cuatro</p>	<p>Tipo de investigación Básico.</p> <p>Nivel de investigación Descriptivo – correlacional - explicativa</p> <p>Diseño de investigación No experimental - transversal – comparativo – analítico computacional.</p> <p>Muestreo Población Constituida por todas las proteínas de canal de la familia MIP <i>Ancyslostoma duodenale</i> almacenadas en el banco de datos de NCBI</p> <p>Muestra Constituida la secuencia de aminoácidos de la proteína de canal de la familia MIP <i>Ancylostoma duodenale</i>.</p> <p>Muestreo Técnica BLATp Criterios de inclusión Criterios de exclusión</p> <p>Técnica Computacional Mediante diferentes softwares para la dinámica molecular.</p> <p>Instrumento</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluar la presencia y función de posibles sitios de regulación en la estructura de la acuaporina (aqp), lo que proporcionará información valiosa sobre su posible modulación. 			<p>Dinámica molecular de AdAQP (acuaporina de <i>A. duodenale</i>) con el ligando de menor energía de afinidad</p> <p>Indicador</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radio de giro: Evaluación de la compactación estructural • RMSD: Desviación estructural en función del tiempo • RMSF: Flexibilidad de los residuos • Energía potencial: Estabilidad del sistema 	<p>Softwares y programas con sus respectivos programas</p> <p>Análisis estadístico</p> <ul style="list-style-type: none"> - RMSD - RSMF - ANOVA
--	--	--	--	---	---



UNSCH

FACULTAD DE
CIENCIAS BIOLÓGICAS

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
Bach. YHONY SUMARI MISAICO
RESOLUCIÓN DECANAL N° 169-2025-UNSCH-FCB-D

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del día viernes dieciocho de julio del año dos mil veinticinco; se reunieron los miembros del Jurado Evaluador en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, participando como presidente encargado el Dr. Saturnino Martín Tenorio Bautista, Dr. Victor Luis Cárdenas López (miembro-jurado), Blgo. Tomás Yuret Miranda Tomasevich (miembro-jurado), Dr. Gilmar Peña Rojas (miembro-jurado), Dr. Homero Ango Aguilar (miembro-asesor), actuando como secretario docente el Mg. Luis Uriel Moscoso García; para presenciar la sustentación de tesis titulada: **Caracterización del mecanismo molecular de la acuaporina (aqp) en *Ancylostoma duodenale* mediante análisis *in silico***, presentado por el Bach. YHONY SUMARI MISAICO; el presidente luego de verificar la documentación presentada, indicó al secretario docente dar lectura a la documentación generada que refrenda el presente acto académico, luego de ello dispuso el inicio del acto de sustentación, indicando al sustentante que dispone de cuarenta y cinco minutos para exponer su trabajo de investigación tal como establece en el Reglamento de Grados y Títulos de la Escuela Profesional de Biología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Culminada la exposición, el presidente invitó a cada uno de los Miembros del Jurado a participar con sus observaciones, sugerencias y preguntas al sustentante. Culminada esta etapa, el presidente invitó al sustentante y al público asistente a abandonar momentáneamente el Auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga para que los miembros del jurado evaluador puedan realizar las deliberaciones y calificaciones correspondientes; cuyos resultados son los que se consignan a continuación:

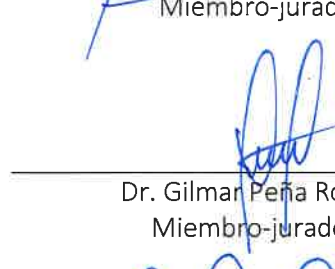
Miembros del Jurado Evaluador	Exposición	Respuesta/preguntas	Promedio
Dr. Victor Luis Cárdenas López	18	18	18
Blgo. Tomás Yuret Miranda Tomasevich	20	19	20
Dr. Gilmar Peña Rojas	19	17	18
PROMEDIO			20


El sustentante alcanzó el promedio de 20 aprobatorio. Acto seguido, el presidente autorizó el ingreso del sustentante y el público al Auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga dando a conocer los resultados e indicando que de este modo se da por finalizado el presente acto académico, siendo las seis con treinta minutos; firmando al pie del presente en señal de conformidad.


Dr. Saturnino Martín Tenorio Bautista
Presidente


Dr. Victor Luis Cárdenas López
Miembro-jurado


Blgo. Tomás Yuret Miranda Tomasevich
Miembro-jurado


Dr. Gilmar Peña Rojas
Miembro-jurado


Dr. Homero Ango Aguilar
Miembro-asesor


Mg. Luis Uriel Moscoso García
Secretario docente



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA

DECANATURA - ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA


CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE TESIS

Nº 038-2025-FCB-D

Yo, FIDEL RODOLFO MUJICA LENGUA, Director de la Escuela Profesional de Biología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; autoridad encargada de verificar la tesis titulada: **Caracterización del mecanismo molecular de la acuaporina (aqp) en *Ancylostoma duodenale* mediante análisis *in silico***, por YHONY SUMARI MISAICO; he constatado por medio del uso de la herramienta TURNITIN, procesado CON DEPÓSITO, una similitud de 3%, grado de coincidencia, menor a lo que determina la ausencia de plagio definido por el Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación de la UNSCH, aprobado con Resolución del Consejo Universitario Nº 039-2021-UNSCH-CU.

En consecuencia, la tesis cumple con las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Se acompaña el INFORME FINAL DE TURNITIN correspondiente.

Ayacucho, 03 de agosto de 2025.


UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Escuela Profesional de Biología
Dr. Fidel R. Mujica Lengua
DIRECTOR

Caracterización del mecanismo molecular de la acuaporina (aqp) en *Ancylostoma* duodenale mediante análisis in sílico

por Yhony SUMARI MISAICO

Fecha de entrega: 02-ago-2025 10:53a. m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2724141423

Nombre del archivo: SUMARI_MISAICO-_Yhony-_pregrado-2025_TURNITIN_PDF.pdf (2.66M)

Total de palabras: 13064

Total de caracteres: 76413

Caracterización del mecanismo molecular de la acuaporina (aqp) en *Ancylostoma duodenale* mediante análisis in sílico

INFORME DE ORIGINALIDAD

3%

INDICE DE SIMILITUD

3%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unsaac.edu.pe Fuente de Internet	1%
2	idoc.pub Fuente de Internet	<1%
3	patents.google.com Fuente de Internet	<1%
4	doku.pub Fuente de Internet	<1%
5	Submitted to Universidad Señor de Sipan Trabajo del estudiante	<1%
6	repositorio.unheval.edu.pe Fuente de Internet	<1%
7	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	<1%
8	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 30 words

Excluir bibliografía

Activo