



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



**PREDICCIÓN DE LA CAPACIDAD INHIBITORIA DE
METABOLITOS DE PLANTAS ANDINAS PERUANAS SOBRE LA
PROTEÍNA SPIKE DE SARS-CoV-2 MEDIANTE HERRAMIENTAS
BIOINFORMÁTICAS**

TESIS

PRESENTADO POR:

Bach. KEWIN OTAZU MAMANI

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PUNO - PERÚ

2023



Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

**PREDICCIÓN DE LA CAPACIDAD INHIBIT
ORIA DE METABOLITOS DE PLANTAS A
NDINAS PERUANAS SOBRE LA PROTEÍN
A**

AUTOR

KEWIN OTAZU MAMANI

RECuento de palabras

43129 Words

RECuento de caracteres

240983 Characters

RECuento de páginas

149 Pages

Tamaño del archivo

16.0MB

Fecha de entrega

Jul 12, 2023 6:46 AM GMT-5

Fecha del informe

Jul 12, 2023 6:48 AM GMT-5

● **1% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base

- 1% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 8 palabras)



DANIE MAMANI SAIRITUPAC
Magister en Biotecnología
C.B.P. 3643



DEDICATORIA

A Efraín, Elsa y Shantal, seres excepcionales cuyo amor adorna mi existencia e ilumina cada paso en mi recorrido.

A Gustavo, Geordano, Claudina e Isabel, quienes siempre me han brindado su apoyo, y aquellos amigos que han trascendido las fronteras de la amistad para convertirse en pilares inamovibles de mi existencia.

Al Dr. Buenaventura Carpio, cuyo espíritu sigue inspirándome incluso después de su partida. Él, que desde mis primeros años de pregrado, me animó a emprender el camino de la investigación. Su guía y sabiduría son una constante luminosa que siempre llevo conmigo.

A los profesores y mentores que, con su sabiduría, han sido guías y faros en mi apasionante travesía a través del vasto cosmos de las Ciencias Biológicas.

A mis compañeros de estudio, con quienes comparto la incesante búsqueda del conocimiento en el apasionante mundo de la Biología, cuya curiosidad contagiosa y pasión constante me motivan a seguir explorando sin descanso.

Esta dedicatoria es para ustedes, actores esenciales en mi vida, portadores de inspiración y fuerza en los momentos más desafiantes. Gracias por aportarle sentido y profundidad a mi existencia y por hacer de mi vida un viaje mucho más enriquecedor.

Sin ustedes, mi camino no sería el mismo.

Kewin Otazu Mamani



AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, Dr. Inhosvany Camps, mi gratitud por su invaluable apoyo y sabiduría. Me honra haber sido parte de su equipo y haber navegado bajo su orientación en el fascinante océano de la biofísica computacional.

A mi director de tesis, el Mg. Dante Mamani Sairitupac, Su paciencia, sus consejos perspicaces y su dirección en el transcurso de esta investigación han sido esenciales.

A los miembros del jurado, Dra. Youri Teresa Del Carpio Condori, Dra. María Trinidad Romero Torres y Mg. Diana Elizabeth Cavero Zegarra. Sus valiosas sugerencias han contribuido de manera significativa en el proceso de revisión de esta investigación.

Mi especial gratitud al Biologo Georcki Geor Dano Ropón P. cuya amistad y generosidad en el compartir de sus conocimientos han sido un tesoro invaluable. Sus enseñanzas y experiencias en el intrigante campo de la biofísica computacional no solo han enriquecido mi trabajo, sino que también han avivado mi pasión por este campo de estudio. Su contribución a mi formación es algo que siempre valoraré.

Agradezco al Dr. Fredy James Condori Yujra, cuya amistad y apoyo han sido esenciales durante este proceso. Sus ideas y consejos valiosos, unidos a una paciencia inigualable, han sido fundamentales para la realización de esta tesis. Como una presencia constante, siempre recordándome del objetivo final, su contribución ha sido un pilar vital para la finalización de este trabajo.

Por último, agradezco a mis profesores de la Facultad de Ciencias Biológicas. Gracias a ustedes, siempre he tenido un norte claro y consejos para aspirar a ser mejor. Vuestro compromiso con la educación y la formación de nuevas generaciones no es algo que se tome a la ligera. Agradezco su dedicación y entusiasmo.

Kewin Otazu Mamani



ÍNDICE GENERAL

Pág.

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RESUMEN 15

ABSTRACT 16

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 OBJETIVO GENERAL 19

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 19

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES 20

2.1.1 Fármacos anti SARS-CoV-2 20

2.1.2 Fitocompuestos andinos en infecciones virales 21

2.2 MARCO TEÓRICO 22

2.2.1 Compuestos botánicos andinos 22



2.2.1.1	Etnobotánica de los Andes	22
2.2.1.2	Metabolitos secundarios	23
2.2.1.3	Métodos experimentales para la obtención de compues- tos botánicos	24
2.2.2	Naturaleza biológica del SARS-CoV-2	25
2.2.2.1	Origen y clasificación	25
2.2.2.2	Organización genómica y biología estructural del SARS- CoV-2	26
2.2.2.3	Mecanismo de entrada celular	28
2.2.2.4	Variantes de SARS-CoV-2	29
2.2.2.5	Métodos de visualización de proteínas	30
2.2.3	Métodos computacionales	32
2.2.3.1	Bases de datos biológicos	33
2.2.3.2	Regla 5 de Lipinski	34
2.2.3.3	Modelado de proteínas	35
2.2.3.4	Docking molecular	36
2.2.3.5	Simulación dinámica	40

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	45
3.2	POBLACIÓN Y MUESTRA	45
3.2.1	Población	45
3.2.2	Muestra	45
3.3	LUGAR Y ÁMBITO DE ESTUDIO	46



3.4	RECURSOS BIOINFORMÁTICOS	46
3.5	METODOLOGÍA	49
3.5.1	Elaboración de base de datos de metabolitos y modelado de proteína	49
3.5.1.1	Preparación de una biblioteca de metabolitos de plantas andinas	49
3.5.1.2	Modelado de la proteína Spike y variantes	51
3.5.2	Filtración de los metabolitos con mayor energía de interacción	52
3.5.2.1	Virtual screening	52
3.5.3	Selección de las mejores poses de interacción	53
3.5.3.1	Docking molecular	53
3.5.4	Exploración de estabilidad y flexibilidad del complejo Proteína-Ligando	55
3.5.4.1	Simulación de dinámica molecular	55
3.6	ANÁLISIS DE DATOS Y GRÁFICOS	57

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1	LIBRERÍA DE COMPUESTOS ANDINOS Y GLICOPROTEÍNA TRIMÉRICA SPIKE	59
4.1.1	Metabolitos de plantas medicinales andinas	59
4.1.2	Proteína Spike	61
4.2	COMPUESTOS BOTÁNICOS (METABOLITOS SECUNDARIOS) FILTRADOS POR SU ENERGÍA DE INTERACCIÓN	65
4.3	SELECCIÓN DE LAS MEJORES POSES DE INTERACCIÓN	66
4.4	SIMULACIÓN DE DINÁMICA MOLECULAR DEL COMPLEJO PROTEÍNA-LIGANDO	69



4.4.1	Estabilidad	69
4.4.2	Flexibilidad	72
4.4.3	Numero de contactos y simulación	74
V. CONCLUSIONES		77
VI. RECOMENDACIONES		78
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		79
ANEXOS		119

ÁREA: Ciencias Biomédicas

SUB LÍNEA: Diagnostico y Epidemiología

Fecha de sustentación: 13 de julio de 2023



ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Filogenia de SARS-CoV-2 y coronavirus relacionados	26
Figura 2. Arquitectura del genoma y el proteoma del SARS-CoV-2	27
Figura 3. Mecanismo de infección del coronavirus SARS-CoV-2	29
Figura 4. Árbol filogenético de la línea de tiempo del SARS-Cov-2	31
Figura 5. Diagrama de flujo esquemático del método de modelado por homología	35
Figura 6. Representación del docking molecular	37
Figura 7. Rango de los tiempos de escala para simulación de sistemas biomolecu- lares	41
Figura 8. Ecuación utilizadas para describir las fuerzas que gobiernan el movi- miento de las moléculas.	42
Figura 9. Caja de simulación dinámica en 2D y 3D	43
Figura 10. Diagrama de flujo simplificado de una simulación de dinámica molecu- lar típica	44
Figura 11. Flujograma general de los procedimientos bioinformáticos	58
Figura 12. Análisis por regla cinco de Lipinski de los 1068 metabolitos de plantas andinas	60
Figura 13. Distribución gráfica de 554 metabolitos de plantas andinas, utilizando el modelo de predicción de permeación intestinal y cerebral	61



Figura 14. Estructura tridimensional de la proteína Spike y representación del sitio alosterico	63
Figura 15. Potencial electrostático de Poisson-Boltzmann mapeado en la superficie molecular del sitio alostérico de la proteína S	64
Figura 16. Análisis de interacción energética de la proteína spike frente a los metabolitos de plantas andinas	66
Figura 17. Reconocimiento molecular de los 3 mejores metabolitos sobre el sitio alosterico de las variantes WT, Delta y Ómicron	67
Figura 18. Desviación cuadrática media (RMSD) en la proteína Spike de WT y en variantes Delta y Ómicron	71
Figura 19. Fluctuación cuadrática media (RMSF) de las variantes WT, Delta y Ómicron	73
Figura 20. Representación de RMSF en la estructura 3D de la glicoproteína Spike	73
Figura 21. Variación del número de contactos entre el ligando y el sitio alostérico de las glicoproteínas spike de WT, Delta y Ómicron	75
Figura 22. Representación tridimensional de los 250 ns de simulación de la glicoproteína Spike con salviadienol	75



ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Parámetros de la Regla de Lipinski.	34
Tabla 2. Programas y paquetes de biología estructural y química computacional .	47
Tabla 3. Programas y paquetes estadísticos y análisis bioinformático	48
Tabla 4. Programas para visualización de estructuras químicas y edición de imágenes	48
Tabla 5. Servidores WEB	49
Tabla 6. Interacciones de los 3 mejores metabolitos en las variantes WT, Delta y Ómicron.	68
Tabla 7. Composición de glicanos en cada sitio de glicosilación de la proteína Spike (Woo <i>et al.</i> , 2020).	123
Tabla 8. Mutaciones de la proteína Spike en la variante Delta y Ómicron en comparación con el original de Wuhan.	124
Tabla 9. Lista de compuestos botánicos y plantas andinas	125



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

+ssRNA genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido positivo

3CLpro proteasa similar a 3-quimotripsina

ACE2h enzima convertidora de angiotensina 2 humana

ADME Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

ARN ácido Ribonucleico

ARNm ARN mensajero

BBB barrera hematoencefálica

CBDA ácido cannabidiólico

CBGA ácido cannabigerólico

CC cromatografía en columna

COVID-19 enfermedad por coronavirus 2019

Crio-EM criomicroscopía electrónica

DL aprendizaje profundo

E proteína de envoltura

FCC cromatografía en columna flash

FDA administración de alimentos y medicamentos

FP péptido de fusión

FPPR región proximal del péptido de fusión

GC cromatografía de gases

GIA absorción gastrointestinal

GISAID iniciativa mundial para compartir datos sobre la influenza

HBA hidrógenos aceptores



- HBD** hidrógenos donadores
- HCoV** coronavirus humano
- HCV** virus de la hepatitis C
- HPLC** cromatografía líquida de alta performance
- IA** Inteligencia Artificial
- KEGG** enciclopedia de genes y genomas de Kyoto
- LC** cromatografía de líquidos
- LGA** algoritmo genético Lamarckiano
- M** proteína de membrana
- mAbs** anticuerpos monoclonales
- MCA** algoritmo de Monte Carlo
- MERS-CoV** coronavirus del síndrome respiratorio de medio oriente
- Mpro** proteasa principal
- MS** espectrometría de masas
- N** nucleoproteína
- NC** número de contactos
- NPT** parámetros de temperatura y presión constantes
- NSP** proteínas no estructurales
- NTD** dominio N-terminal
- NVT** parámetros de temperatura y volumen constantes
- P-gp** glicoproteína P
- PBC** Periodic Boundary Conditions
- PDB** Protein Data Bank



- PDBQT** formato PDB con carga parcial (Q) y tipo de átomo (T)
- PLIP** perfilador de la interacción Proteína-Ligando
- RBD** dominio de unión al receptor
- RBM** motivo de unión al receptor
- RdRP** ARN – Polimerasa dependiente de ARN
- RMSD** desviación media cuadrática
- RMSF** fluctuación media cuadrática
- RNM** resonancia magnetica nuclear
- RNP** ribonucleoproteína
- Ro5** regla cinco de Lipinski
- S** proteína Spike
- SARS-CoV-2** coronavirus de tipo 2 que causa el síndrome respiratorio agudo severo
- SARS-CoV** coronavirus del Síndrome respiratorio agudo grave
- SDF** formato de datos de estructura
- SEM** microscopía electrónica de barrido
- SMILE** entrada simplificada de datos moleculares en una sola línea
- TEM** microscopía electrónica de transmisión
- TMPRSS2** proteasa transmembrana de serina 2
- VIH** virus de inmunodeficiencia humana
- VoC** variante de preocupación



RESUMEN

El coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), apareció en 2019 y causó importantes problemas sanitarios a nivel global. Su proteína Spike (S), esencial en la infección del virus, fue estudiada intensamente, permitiendo el desarrollo de vacunas y la reutilización de fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). No obstante, el virus evolucionó a variantes más virulentas capaces de eludir vacunas, planteando desafíos a la salud pública. El objetivo fue predecir la capacidad inhibitoria de metabolitos de plantas andinas peruanas sobre tres variantes de la proteína S (WT, Delta y Ómicron) mediante herramientas bioinformáticas. Para ello, se construyó una biblioteca de metabolitos de plantas andinas a partir de revisión bibliográfica y búsqueda en el repositorio PubChem para extraer la estructura de los ligandos. Luego, mediante la técnica de virtual screening, se seleccionaron los 50 metabolitos con mejores energías de interacción. A continuación, por medio de un redocking se identificaron las poses de interacción de los tres mejores metabolitos. Posteriormente, mediante la simulación de dinámica molecular, se exploró la estabilidad y flexibilidad del mejor metabolito en complejo con la proteína S, con un tiempo de 250 ns. Como resultado, se generó una biblioteca de 554 metabolitos, las cuales se probaron con las tres variantes de la proteína S, seleccionando al final dos con la mejor pose de interacción: salviadienol en *Erodium cicutarium* y ácido 5-p-cumaroilquínico en *Prunus serotina*. Finalmente, se eligió salviadienol para la simulación dinámica, debido a su mejor interacción con el sitio alostérico de la proteína S. Los resultados mostraron un complejo más estable con las variantes WT y Delta, pero más flexible con la variante Ómicron. En conclusión, se predijo la capacidad inhibitoria de salviadienol mediante técnicas bioinformáticas, identificándolo como potencial candidato a fármaco antiviral contra el SARS-CoV-2

Palabras Clave:

SARS-CoV-2, proteína Spike, docking molecular, simulación dinámica, alostérico.



ABSTRACT

The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), appeared in 2019 and caused significant health problems globally. Its Spike protein (S), essential in the virus infection, was intensely studied, allowing the development of vaccines and the reuse of drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA). However, the virus evolved into more virulent variants capable of evading vaccines, posing challenges to public health. The aim was to predict the inhibitory capacity of metabolites from Peruvian Andean plants on three variants of the S protein (WT, Delta, and Omicron) using bioinformatics tools. To this end, a library of metabolites from Andean plants was constructed based on literature review and search in the PubChem repository to extract the structure of the ligands. Then, using the virtual screening technique, the 50 metabolites with the best interaction energies were selected. Next, through redocking, the interaction poses of the top three metabolites were identified. Subsequently, through molecular dynamics simulation, the stability and flexibility of the best metabolite in complex with the S protein were explored, with a time of 250 ns. As a result, a library of 554 metabolites was generated, which were tested with the three variants of the S protein, finally selecting two with the best interaction pose: salviadienol in *Erodium cicutarium* and 5-p-coumaroylquinic acid in *Prunus serotina*. Finally, salviadienol was chosen for dynamic simulation, due to its better interaction with the allosteric site of the S protein. The results showed a more stable complex with the WT and Delta variants, but more flexible with the Omicron variant. In conclusion, the inhibitory capacity of salviadienol was predicted using bioinformatics techniques, identifying it as a potential antiviral drug candidate against SARS-CoV-2.

Keywords:

SARS-CoV-2, Spike protein, molecular docking, dynamic simulation, allosteric.



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La infección por el coronavirus de tipo 2 que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (WHO, 2020b), conocida también como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), fue reportada por primera vez en Wuhan, provincia de Hubei, China, el 12 de diciembre de 2019 (Wu *et al.*, 2020), se propagó rápidamente a los países cercanos, infectando principalmente las vías respiratorias de las personas (Zhou *et al.*, 2020). Para marzo de 2020, el COVID-19 estaría presente en varios países del mundo, razón por el que fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2020a). A consecuencia de esa propagación, los casos fueron en aumento, generando un impacto negativo sobre la economía y los sistemas de salud a nivel global. En general, ha habido más de 670 millones de casos confirmados y alrededor de 6 millones de muertes desde la aparición del virus hasta mayo de 2023 (Dong *et al.*, 2020). Este periodo ha estado marcado por oleadas de infecciones, causadas por nuevas variantes más virulentas que han provocado reinfecciones y ha mantenido la prevalencia del virus.

Ante este escenario de propagación del COVID-19 y la aparición de nuevas variantes, la comunidad científica de todo el mundo se ha centrado en desarrollar soluciones efectivas. Gracias a las técnicas *in-silico*, y a las aproximaciones de la bioinformática y la biofísica computacional, se han logrado en tiempo récord vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm), virus inactivos, vectores virales o subunidades proteicas (Edwards *et al.*, 2022), ofreciendo esperanzas para detener el avance del virus. Sin embargo, esto no es el caso en poblaciones inmunodeprimidas, en quienes se cree que se originan las variante de preocupación (VoC), debido a la prolongada enfermedad que experimentan (Schmidt *et al.*, 2022; Shen *et al.*, 2022; Tarcsai *et al.*, 2022). Esta situación ha llevado a un enfoque renovado en el desarrollo y búsqueda de fármacos que puedan actuar de manera efectiva sobre proteínas clave del SARS-CoV-2



Uno de estos enfoques ha sido el reposicionamiento de fármacos existentes, como Remdesivir y Molnupiravir. Estos medicamentos, originalmente desarrollados para otras enfermedades, han mostrado buenos resultados debido a su afinidad con proteínas que se involucran en la replicación del genoma del SARS-CoV-2 (Ahmed *et al.*, 2022; L. Tian *et al.*, 2022; Vitiello *et al.*, 2021; Wen *et al.*, 2022). Adicionalmente, otros estudios se han centrado en la búsqueda de compuestos vegetales con potencial antiviral. Un ejemplo notable en Perú son los compuestos extraídos del árbol de la quina, que inicialmente fueron utilizados para tratar la malaria (Franco y Bussmann, 2020). Este enfoque nos ha llevado a explorar nuevos compuestos antivirales, en particular la búsqueda en plantas andinas peruanas.

Sin embargo, la constante mutación de la proteína Spike (S) de SARS-CoV-2, en especial las VoC, presentan un desafío significativo. La variante Ómicron (B.1.1.529), por ejemplo, posee 32 mutaciones en la proteína S, más que sus predecesoras, que le confieren evasión a los anticuerpos monoclonales (mAbs) y desplazar al resto de variantes en todo el mundo (VanBlargan *et al.*, 2022). Es por ello, que la proteína S es de las más importantes durante la infección y es uno de los objetivos de las terapias con vacunas. El cual a nivel estructural, se encuentra altamente glicosilado (Wrapp *et al.*, 2020). Se acopla con la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2h) y manipula la acción proteolítica del huésped para liberar su genoma dentro de las células del huésped (Coutard *et al.*, 2020).

Como resultado, es difícil encontrar una vacuna o un fármaco eficaz contra nuevas variantes del SARS-CoV-2, aunque se ha identificado un sitio alostérico capaz de regular la apertura del dominio de unión al receptor (RBD), que se encuentra alrededor de los residuos 522 y 528 Fallon *et al.*, 2021. Estos sitios alostéricos a menudo funcionan como moduladores proteicos los cuales son una opción para enfrentarlo con nuevos medicamentos (Gunasekaran *et al.*, 2004; Hilser *et al.*, 2012). Por lo tanto, en este trabajo,



se empleó un enfoque bioinformático para encontrar metabolitos de plantas andinas que puedan unirse al sitio alostérico identificado en la proteína S del SARS-CoV-2.

1.1 OBJETIVO GENERAL

- Predecir la capacidad inhibitoria de metabolitos de plantas andinas peruanas sobre la proteína Spike de SARS-CoV-2 mediante herramientas bioinformáticas.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar base de datos sobre metabolitos secundarios de plantas andinas peruanas.
- Filtrar los metabolitos con mejor energía de interacción del virtual screening.
- Seleccionar las mejores poses de interacción del docking molecular.
- Explorar la estabilidad y flexibilidad conformacional del complejo proteína-ligando.



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1 Fármacos anti SARS-CoV-2

El desarrollo de un fármaco o vacuna lleva una cantidad de tiempo considerable, en promedio alrededor de 10 años (Kneller, 2010), debido al monitoreo de la efectividad, toxicidad y/o evaluación de las respuestas inmunes, tarea que es común en el campo del descubrimiento de fármacos. Sin embargo, gracias a las mejoras en la secuenciación y la tecnología informática, y el consecuente nacimiento de la bioinformática, nos ha permitido comprender mejor sobre la biología del SARS-CoV-2, y a desarrollar en un tiempo récord fármacos y vacunas con potencial inhibitorio del virus SARS-CoV-2 (Mascellino *et al.*, 2021).

Por ende, entre la mayoría de estudios destaca el reposicionamiento de fármacos, cuyo enfoque es explorar compuestos farmacológicos usados para otro tipo de dolencias, esto se puede notar en Choudhary *et al.*, 2020 que busca en una librería de fármacos ya aprobados por la administración de alimentos y medicamentos (FDA), inhibidores potenciales para la proteína S viral y proteína ACE2h, y encontró que el compuesto RS504393, fue coincidente para ambos objetivos farmacológicos, el cual es un compuesto relacionado con el tratamiento de dolores neuropáticos (Kwiatkowski *et al.*, 2020), y aunque muchos estudios se orientan a encontrar una molécula con capacidad de interferir la interacción con el ACE2h, (Basu *et al.*, 2020; R. Singh *et al.*, 2021), es un poco mas difícil debido a la alta variabilidad en el motivo de unión de la proteína S.

Por ello, otros estudios similares se han centrado en proteínas implicadas en la replicación viral, como muestran Patil *et al.*, 2021, comparando los efectos de Molnupiravir y Remdesivir por acoplamiento molecular a la proteína ARN – Polimerasa dependiente de



ARN (RdRP), donde Molnupiravir mostró mejor afinidad que Remdesivir, los fármacos se probaron *in-vitro* e *in-vivo* obteniendo resultados satisfactorios y son los más aceptados (Kulabaş *et al.*, 2021; Pardo *et al.*, 2020), mientras que Ma *et al.*, 2022, adoptaron la idea de probar fármacos inhibidores de proteasas para infecciones ocasionadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis C (HCV), tal librería de fármacos contra la proteasa similar a 3-quimotripsina (3CLpro) de SARS-CoV-2, del cual el medicamento Simeprevir mostró una mayor eficacia, y afinidad por la proteasa.

2.1.2 Fitocompuestos andinos en infecciones virales

El redescubrimiento de compuestos farmacéuticos que han sido eficaces para combatir enfermedades puede presentar otros desafíos, en especial cuando consideramos sus contraindicaciones (M.-Q. Zhang y Wilkinson, 2007). Esto impulsa a la exploración de nuevos medicamentos, donde el uso de compuestos vegetales con capacidad antiviral empieza a cobrar relevancia en el mundo (Behl *et al.*, 2021; Heinrich *et al.*, 2021). En el Perú, la medicina tradicional es ampliamente utilizada entre sus comunidades, como un recurso propio, perpetuando una práctica arraigada desde la antigüedad según cultura y zona geográfica (Franco y Bussmann, 2020; Mamani, 2013).

Un ejemplo representativo es el árbol de quina *Cinchona officinalis*, del cual se extrae la Quinina que se usó en el siglo XIX para tratar la malaria (Arias y Ferrando, 1977). Para otras dolencias más comunes, como infecciones respiratorias, se preparan infusiones con flores, hojas o la planta entera (R. Bussmann y Glenn, 2010), muchas están ampliamente descritas para los andes peruanos, según sus usos medicinales y alimenticios (Cano Caceres, 2021; Huamantupa *et al.*, 2011; Pauro *et al.*, 2011), del mismo modo existen estudios *in-vitro* que evalúan los efectos inhibitorios de extractos etanólicos o de aceites esenciales frente a infecciones del tipo bacteriano o fúngico y aunque hay buenos resultados en función a sus concentraciones, aún se conoce poco sobre el principio activo



de algunas plantas del ande peruano, especialmente de aquellas que son muy endémicas.

Sin embargo, hay evidencia de que ciertas plantas tienen efectos antivirales. Uno de estos estudios es el de Herrera y Panchi, 2020, analizaron el uso de derivados de plantas medicinales contra diferentes tipos de coronavirus. Los compuestos representativos en este estudio son: ácido cafeico, xantoangelol B, isobavachalcona, psoralidina, hirsutenona, hirsutanonol, 3β -friedelanol, silvestrol, amentoflavona, ferruginol, savinin, ácido betulínico, griffithsia, taraxerol, ácido clorogénico. Otra fuente controvertida es van Breemen *et al.*, 2022, que presenta los resultados de un estudio *in-vitro* usando compuestos de *Cannabis sativa* "Marihuana". Este estudio encontró que el ácido cannabigerólico (CBGA) y el ácido cannabidiólico (CBDA) exhibieron una fuerte afinidad por los sitios alostéricos y ortostéricos de la proteína S. Igualmente importante, se han estudiado las proteínas involucradas en la replicación viral, por ejemplo, (Mosquera-Yuqui *et al.*, 2022) analizó mediante simulación dinámica y docking molecular utilizando compuestos vegetales de la región andina, produjeron 2 compuestos de alta afinidad por las enzimas 3CLpro y RdRP. Por su parte, Yepes-Pérez *et al.*, 2022 propusieron a *Uncaria tomentosa* "Uña de gato" como inhibidor del SARS-CoV-2, del cual obtuvieron 26 metabolitos de plantas por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) y luego combinaron estos metabolitos con el complejo Spike-ACE2h y sobre 3CLpro de SARS-CoV-2 (Yepes-Pérez *et al.*, 2021; Yepes-Pérez *et al.*, 2020).

2.2 MARCO TEÓRICO

2.2.1 Compuestos botánicos andinos

2.2.1.1 Etnobotánica de los Andes

En los Andes peruanos, desde la época precolombina hasta la actualidad, las plantas medicinales han sido la fuente de recursos más importante para su expresión cultural (Honores y Rodríguez, 2007) y para el tratamiento de diversas dolencias como dolores



musculares, infecciones urinarias o enfermedades respiratorias (R. W. Bussmann y Sharon, 2006; de la Cruz *et al.*, 2014) de los que se han registrado mas de 20.000 especies de plantas, de las cuales unas 4.400 tienen valor medicinal y un 30% son endémicas (Meza, 2018). En el ande peruano, solo 10 familias (Orchidaceae, Asteraceae, Leguminosae, Rubiaceae, Melastomataceae, Bromeliaceae, Piperaceae, Solanaceae, Araceae y Poaceae) son los mas comunes en los distintos pisos altitudinales, dicha diversidad de especies también se debe a la variación de climas dentro de sus propios ecosistemas (Pérez-Escobar *et al.*, 2022). En el Perú el conocimiento de la mayoría de especies medicinales son transmitidas empíricamente dentro de la población de padres a hijos (Thomas *et al.*, 2009), razón por el cual numerosos estudios etnobotánicos y farmacológicos basados en el conocimiento empírico y tradicional, han demostrado que algunas plantas medicinales tienen la capacidad de inhibición contra patógenos bacterianos y/o fúngicos, señalando de esta manera que algunas plantas, son fuente potencial de compuestos bioactivos para el desarrollo de nuevos fármacos. (Tamariz-Angeles *et al.*, 2018), sin embargo, en el Perú, existe poca evidencia de los compuestos botánicos en especial de aquellas que son muy endémicas.

2.2.1.2 Metabolitos secundarios

El metabolismo es un conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en las células y es necesario para el funcionamiento normal de un organismo (Gomez-Lechon *et al.*, 2008), en las plantas, al igual que otros organismos, producen diferentes sustancias, como metabolitos primarios que están relacionadas con el crecimiento y desarrollo de plantas (Vining, 1990), en cambio, existe un pequeño número de metabolitos secundarios, algunos de los cuales no tienen una función definida dentro de la planta, pero sí en interacciones con el medio ambiente, algunos de los cuales actúan atrayendo polinizadores o como mecanismo de defensa, protegiendo de algunos depredadores (Bennett y Wallsgrove, 1994; Demain y Fang, 2000). Un ejemplo de ello son los pigmentos de las



flores, que por su color las hacen más atractivas para los polinizadores, o los terpenos de la planta, que suelen ser tóxicos para los animales que los consumen, provocándoles alucinaciones o malestar estomacal (Borghi *et al.*, 2017; Wink, 1988). Además de estos, hay muchos más compuestos que han llamado la atención en la industria farmacéutica, un ejemplo es la quinina, un compuesto extraído de *Sinchona officinalis* que se usó para tratar la malaria en el siglo XVII (Gurung y De, 2017).

La producción de metabolitos secundarios varía de una planta a otra, por lo que depende de las distintas vías metabólicas que ocurren en sus células, el cual está fuertemente ligado a la variabilidad genética de cada especie y el ambiente geográfico donde crecen (Theis y Lerchau, 2003; Verma y Shukla, 2015; L. Yang *et al.*, 2018). Además, la variedad de sus compuestos pueden verse afectados por las condiciones de estrés o deficiencia de nutrientes que pueden experimentar durante el crecimiento. Estos metabolitos secundarios pueden caracterizarse en cuatro grandes grupos de compuestos: terpenos, compuestos fenólicos, glucósidos y alcaloides. También conocidos como productos naturales que han ido cobrando interés en varios campos, como la industria de alimentos, industria química, uso de esencias y la industria de productos medicinales (Hopkins y Hüner, 2009).

2.2.1.3 Métodos experimentales para la obtención de compuestos botánicos

Dada la abundancia de plantas medicinales en Perú y la tendencia de la población a utilizar estos recursos naturales, es imperativo que los investigadores analicen sus compuestos para conocer sus propiedades y estructuras. Ello permitirá determinar su actividad farmacológica y posibilitará su uso como tratamiento para diversos problemas de salud existentes. Este proceso requiere una serie de pasos, que comienza con métodos de extracción y purificación de los compuestos naturales (Seidel, 2012). Estos pueden variar dependiendo del tipo de compuesto vegetal que se desea obtener. A continuación, se analizan y caracterizan los compuestos utilizando técnicas como la cromatografía, que se emplea para separar los componentes de una mezcla. Los métodos específicos pueden va-

riar según la técnica analítica, incluyendo cromatografía en columna (CC), cromatografía en columna flash (FCC), cromatografía de gases (GC) y cromatografía de líquidos (LC), que son las más conocidas (Aznar y K. Rai, 2020; Ingle *et al.*, 2017; Sasidharan *et al.*, 2011). También se utiliza la espectrometría de masas (MS), que proporciona información como el peso molecular y la estructura de los analitos. Finalmente, técnicas más avanzadas como la resonancia magnética nuclear (RMN) permiten caracterizar la posición del hidrógeno (H^+) basándose en la absorción resonante de los núcleos atómicos en un campo magnético (Altemimi *et al.*, 2017; Wolfender *et al.*, 1998).

2.2.2 Naturaleza biológica del SARS-CoV-2

2.2.2.1 Origen y clasificación

A lo largo de la historia humana, se han descubierto varios coronavirus, conocidos por causar enfermedades respiratorias en humanos y denominados coronavirus humano (HCoV). Los primeros en identificarse fueron HCoV-229E y HCoV-OC43 en la década de 1960 en pacientes con resfriado común (Kahn y McIntosh, 2005). Posteriormente, se descubrieron nuevos coronavirus como el primer coronavirus del Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) en 2002, HCoV-NL63 en 2004, HCoV-HKU1 en 2005, coronavirus del síndrome respiratorio de medio oriente (MERS-CoV) en 2012 y el más reciente, SARS-CoV-2 (Abdul-Fattah *et al.*, 2021). Todos estos virus pertenecen a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae y género Betacoronavirus (Gorbalenya *et al.*, 2020). La amplia distribución de los coronavirus en animales, la interacción humana con otras especies animales y la capacidad de estos virus para recombinar sus genomas favorece la aparición de nuevos coronavirus en humanos (Cui *et al.*, 2019). Algunas evidencias apuntan al origen del SARS-CoV-2 en un mercado de China donde se vendían animales silvestres, dando lugar a la hipótesis de que el virus pudo haberse originado en murciélagos, concretamente en BatCoV-RaTG13, con el cual comparte un 96 %

de similitud genómica (J. Zhang *et al.*, 2020) (Figura 1A). La diferencia con otros coronavirus radica en la inserción del sitio de clivaje de furina de la proteína Spike (Andersen *et al.*, 2020; Walls *et al.*, 2020; Wrobel *et al.*, 2020) (Figura 1B). Otra hipótesis propone a los pangolines como huéspedes intermedios, cuyos virus PCoV-GD y PCoV-GX son similares en un 91,2% y un 85,4% respectivamente al SARS-CoV-2, sugiriendo que los virus de murciélagos y pangolines habrían experimentado eventos de recombinación que permitieron una mejor afinidad por la proteína ACE2h.

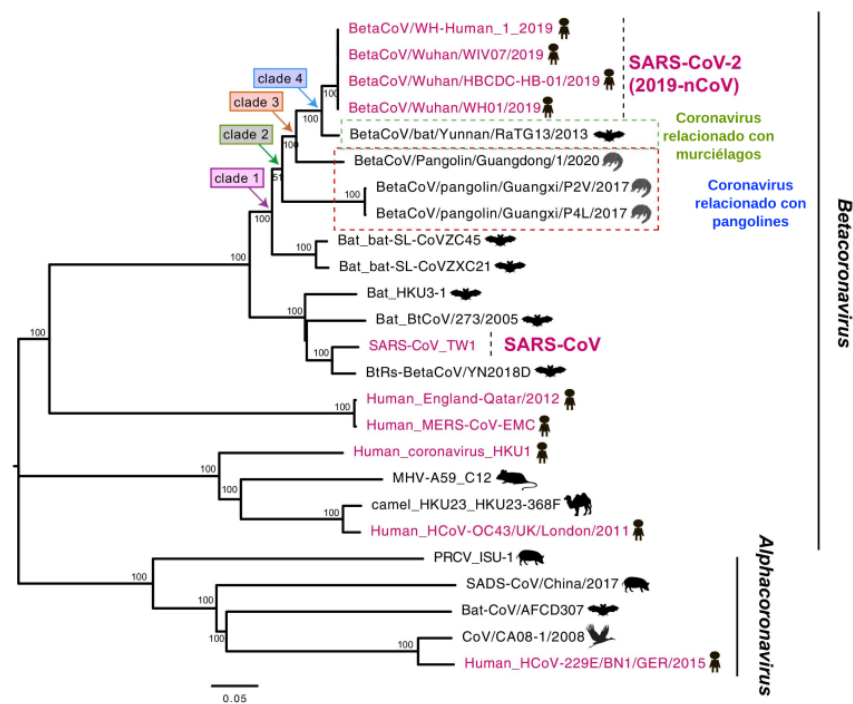


Figura 1 . Filogenia de SARS-CoV-2 y coronavirus relacionados. Se muestra la relación filogenética del SARS-CoV-2 con otros coronavirus en murciélagos, aves, ratones, camellos, cerdos, pangolines y humanos. El color rosa indica los coronavirus de origen humano. Las barras de escala indican el número de sustituciones de nucleótidos por sitio (sustituciones/sitio) (J. Zhang *et al.*, 2020).

2.2.2.2 Organización genómica y biología estructural del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 tiene un genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido positivo (+ssRNA). Su longitud es de aprox 29,9 kilobases, que es más larga que la mayoría de los virus de tipo ácido Ribonucleico (ARN) (Sindhuja *et al.*, 2022). Con-

tiene dos marcos de lectura abiertos ORF1ab y ORF1a que ocupan más del 50% de su genoma. Estos marcos de lectura abiertos codifican las poliproteínas PP1ab y PP1a, que luego son escindidas por la proteasa similar a 3-quimotripsina (3CLpro) y la proteasa principal (Mpro), formándose así las 16 proteínas no estructurales (NSP) necesarias para la infección y la replicación viral. El resto del genoma codifica algunas proteínas accesorias (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 y ORF10), y proteínas estructurales cuya función es crítica para la supervivencia del virus (Figura 2) (Altincekic *et al.*, 2021; Lubin *et al.*, 2021). Comenzando con una proteína de membrana (M) que aumenta la estabilidad de la cápside viral, seguida de una proteína de envoltura (E) altamente conservada, que actúa como una viroporina responsable del transporte de iones y también contribuye a la morfogénesis y ensamblaje viral. Por otro lado, la nucleoproteína (N) con una longitud de 422aa forma complejos de ribonucleoproteína (RNP) que evita el enredo del ARN (Yao *et al.*, 2020). Finalmente, la proteína Spike (S), que es una glicoproteína trimérica, cuya función es la de mantener estable al virión mientras esta se encuentra, en el aire, además cumple la función de adherirse al receptor ACE2h.

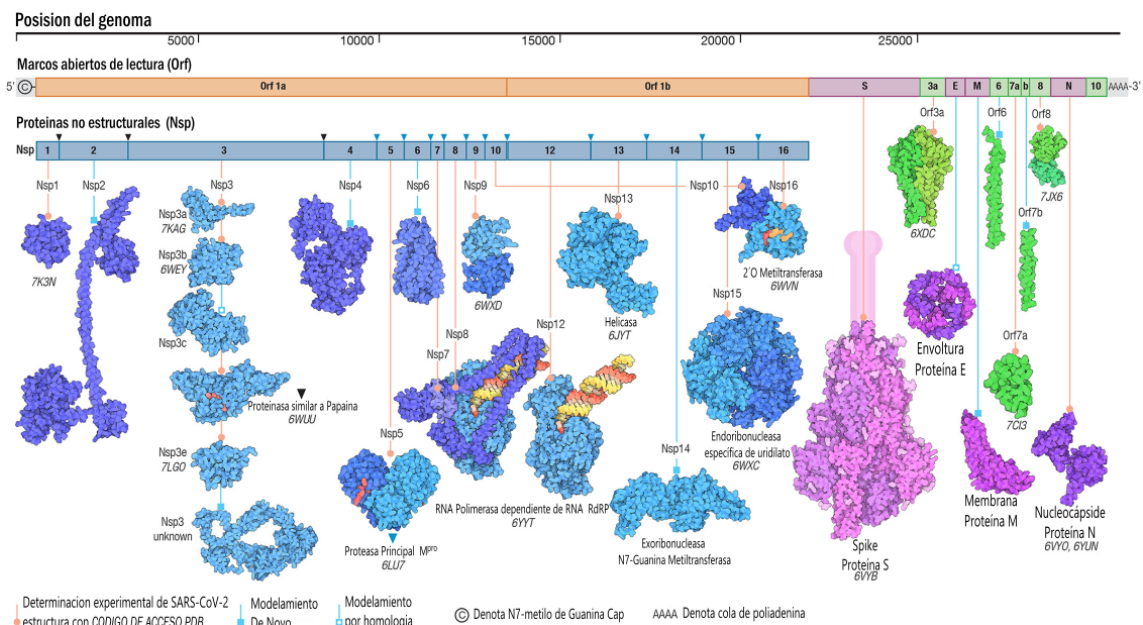


Figura 2 . Arquitectura del genoma y el proteoma del SARS-CoV-2. Las proteínas de importancia estructural se muestran en color rosado, mientras que las proteínas no estructurales se muestran en azul y las proteínas accesorias en verde (Lubin *et al.*, 2021).

En particular, de todas las proteínas estructurales del SARS-CoV-2, la proteína S es la más importante debido a su papel en la infección viral y su exposición en la superficie del virus, lo que la convierte en una parte importante del descubrimiento de nuevos medicamentos, desarrollo de vacunas y pruebas diagnósticas (Parks y Smith, 2020; Yan *et al.*, 2022; J. Zhang *et al.*, 2021), hecho que ha mejorado mucho nuestro conocimiento sobre esta proteína el cuál está altamente glicosilado, lo que es clave para su plegamiento y estabilidad, además de actuar como escudo molecular (Chawla *et al.*, 2022; Y. Tian *et al.*, 2021). La proteína S estructuralmente, se divide en dos subunidades, comenzando por la subunidad S1, que contiene el dominio N-terminal (NTD) y el dominio de unión al receptor (RBD). La siguiente es la subunidad S2, que incluye al péptido de fusión (FP), la región proximal del péptido de fusión (FPPR), repetición de heptada 1 (HR1), hélice central (CH), dominio conector (CD), repetición de heptada 2 (HR2), segmento transmembrana (TM) y la cola citoplásmica (CT) (J. Zhang *et al.*, 2021).

2.2.2.3 Mecanismo de entrada celular

Comprender los mecanismos moleculares de la proteína S, que permite la infección, evasión inmune y alta transmisibilidad al SARS-CoV-2, es clave para desarrollar nuevas terapias (Bárcena *et al.*, 2021). Primero, cuando el virus está en la superficie de la célula huésped, emerge una conformación estructural en la proteína S, en la que el dominio RBD asume una conformación abierta que facilita la exposición del motivo de unión a motivo de unión al receptor (RBM) para acoplarse al receptor de exopeptidasa ACE2h (Al-Awwal *et al.*, 2022; Miner *et al.*, 2022); Entonces la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) actúa en el sitio FPPR para generar un proceso de escisión que separa la subunidad S1 de S2, revelando así el FP. Por lo tanto, el aminoácido hidrófobo de FP en el extremo N de la subunidad S2 se fusiona con la membrana de la célula huésped. Luego, a través del proceso de contracción de la subunidad S2, se produce la fusión de la membrana, aunque en algunos casos, como en la variante Ómicron, la TMPRSS2 se

utiliza de manera ineficiente, induciendo así la entrada por la vía endocítica (Meng *et al.*, 2022)(Figura 3). Finalmente el ARN viral es liberado en la célula huésped, donde posteriormente se replica y se liberan en nuevos viriones por exocitosis.

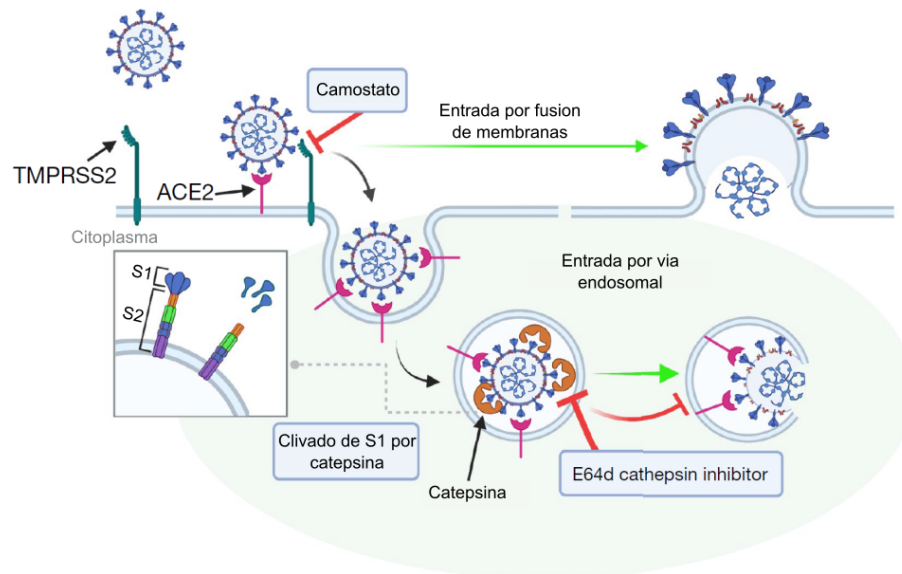


Figura 3 . Mecanismo de infección del coronavirus SARS-CoV-2. Se muestran dos rutas de entrada celular: entrada por fusión de membranas y entrada endosómica (Meng *et al.*, 2022).

2.2.2.4 Variantes de SARS-CoV-2

El genoma del SARS-CoV-2 se ha secuenciado varias veces desde el comienzo de la pandemia (Lancet, 2021), Esto ha resultado en una enorme biblioteca con más de 12 millones de secuencias que se pueden buscar a través de la iniciativa mundial para compartir datos sobre la influenza (GISAID). A través de esta plataforma, se ha rastreado el genoma del SARS-CoV-2 en todo el mundo. Evidenciando su evolución en la población humana (Figura 4) (Burki, 2021), así como el desarrollo de características mejoradas de transmisibilidad y evasión inmunológica que se asocian a características epidemiológicas inusuales.

Las primeras mutaciones discutidas son D614G, que aumentó significativamente su transmisibilidad (C. Wang *et al.*, 2021), y N439K, que mostró una unión mejorada a

ACE2h (Thomson *et al.*, 2021). Eventos que mostraron los primeros signos de evolución viral. Posteriormente, se identificó que la primera variante VoC aislada en el Reino Unido, B.1.1.7 (Alpha), con las mutación N501Y y deleción de los residuos 69 y 70. variante que demostró escapar a la detección inmune por parte del sistema inmunológico del huésped (Meng *et al.*, 2021; Walker *et al.*, 2021). Sin embargo, a pesar de ser la causa de la segunda ola de infecciones, han surgido nuevas variantes con mejor transmisibilidad en la población mundial, lo que lleva a un cambio de una variante a otra, como en la variante B.1.617.2 (Delta) que surgió en India y desencadenó una tercera ola en Perú, reemplazando a la variante dominante C.37 (Lambda) (Shiehzadegan *et al.*, 2021; Vargas-Herrera *et al.*, 2022).

Aunque las estrategias de vacunación y el aumento de la inmunidad en la población han ido en aumento en los últimos meses, la cuarta ola de infecciones estuvo acompañada de una variante hiper mutada llamada B.1.1.529 (Ómicron), que tiene más de 30 mutaciones (Shrestha *et al.*, 2022; Telenti *et al.*, 2022). de las cuales 20 sustituciones se presentan en los dominios RBD y NTD. y 6 mutaciones únicas en la subunidad S2 (N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K y L981F) que no se hallaron en variantes anteriores (He *et al.*, 2021). lo que resultó en la variante más problemática y ampliamente distribuida, que atrajo la atención mundial por desplazar a la variante Delta (Mohapatra *et al.*, 2022).

2.2.2.5 Métodos de visualización de proteínas

Desde la invención de los rayos X en 1895 (Toledo-Pereyra, 2009), y el desarrollo de técnicas cristalográficas, los científicos han podido observar y estudiar el mundo microscópico con resolución atómica (Ilari y Savino, 2008). Aunque inicialmente solo se estudiaron compuestos simples, no fue hasta 1945 que Dorothi Hodking utilizó la técnica de Cristalografía de rayos X en su laboratorio de investigación para mostrar las estructuras de compuestos biológicos como la vitamina B12 y la penicilina (Howard, 2003; Shampo

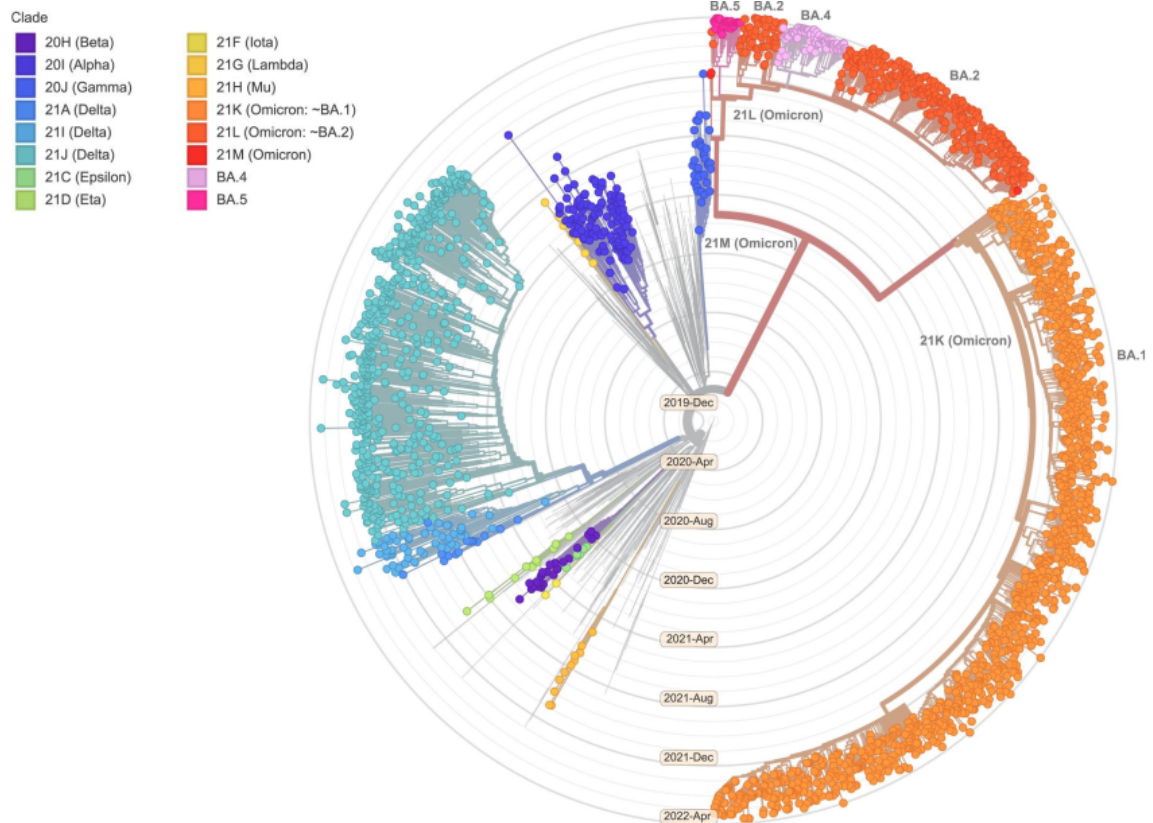


Figura 4 . Árbol filogenético de la línea de tiempo del SARS-Cov-2. Las puntas de colores representan diferentes clados correspondientes a variantes de interés (Shrestha *et al.*, 2022).

y Kyle, 2002). Tres años más tarde, John Kendrew fue el primero en dilucidar la estructura tridimensional de la mioglobina, el cual es una proteína presente en los músculos esqueléticos, de esta manera es que nació el campo de la biología estructural (de Chadarevian, 2018; Kendrew *et al.*, 1958). Sin embargo, una de las limitaciones de la cristalografía de rayos X es la necesidad de grandes cantidades de muestras purificadas para hacer cristales, además, debido a sus propiedades proteínicas, esos cristales son menos reflectante en comparación con los cristales de moléculas pequeñas, lo que limita a los investigadores a centrarse en proteínas que son más estable y más fáciles de purificar (Davis *et al.*, 2003).

Avances posteriores en física, química y biología han permitido el estudio de proteínas complejas con mayor resolución, con la técnica de resonancia magnética nuclear, que utiliza la información de los núcleos atómicos que están sometidos a un campo magnético (Wüthrich, 1989). Las mediciones de esta técnica proporcionan una exquisita descripción



estructural de la proteína permitiendo describir proteínas de mas de 25 kDa (Dyson y Ewright, 2002; Sugiki *et al.*, 2017). Por otro lado, los desarrollos tecnológicos en microscopía nos ha permitido comprender con mayor detalle los componentes estructurales de las células, como la microscopía electrónica de transmisión (TEM), que permitió confirmar visualmente la característica coronaria de SARS-CoV-2 o la microscopía electrónica de barrido (SEM) que permitió observar la liberación de partículas virales de SARS-CoV-2 de las células infectadas, sin embargo son técnicas limitadas por su alcance resolutivo de sus imágenes (Leigh y Modis, 2021).

En cambio, la criomicroscopía electrónica (Crio-EM) desarrollado por el Nobel Jacques Dubochet y colaboradores (Adrian *et al.*, 1984; Dubochet *et al.*, 1988), utilizaron nitrógeno líquido para vitrificar las muestras, lo que permite que estas conserven su forma para obtener la estructura 3D mas detallada de una proteína, por lo que luego se hace la captura de varias micrografías, para luego llevarlo a un software de reconstrucción molecular para el que se necesita poder computacional robusto, debido a que son miles o incluso millones de imágenes para una proteína (Y. Li y Cianfrocco, 2021; Renaud *et al.*, 2018). De ello se concluye que estos avances en el campo de la determinación de estructuras permiten acelerar el desarrollo terapéutico frente al SARS-CoV-2, ya que a más de un año del brote se han conseguido obtener las estructuras proteicas que constituyen SARS-CoV-2, especialmente proteínas como la Spike, que son dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos, o simplemente para estudiar el funcionamiento molecular de estas (Leigh y Modis, 2021).

2.2.3 Métodos computacionales

La tarea de encontrar medicamentos que puedan combatir las enfermedades infecciosas es abrumadora, ya que se invierte mucho tiempo y dinero en ensayos *in-vitro* e *in-vivo* hasta que algunos compuestos pueden pasar los estándares de la FDA y, finalmente,



ser utilizados en humanos (DiMasi *et al.*, 2015; Kaitin, 2010; Myers y Baker, 2001). No obstante durante la última década, avances en tecnología, nuevos conocimientos en genética y biología molecular, ha permitido a los científicos mejorar algunas técnicas como la secuenciación o la determinación estructural de proteínas, para así conocer más sobre las características fisiológicas y moleculares de diversas interacciones infecciosas (Hernández-Domínguez *et al.*, 2019; Moulton *et al.*, 2016; Ouzounis y Valencia, 2003), las cuales tienen importantes implicaciones en los campos de la salud, la biología y la farmacología. Uno de estos campos de mayor crecimiento y producto de la genética es la bioinformática, que utiliza métodos computacionales para estudiar la información genómica de algunos agentes patógenos (Ouzounis y Valencia, 2003; Pal *et al.*, 2006), en el que se utilizan algoritmos matemáticos, inteligencia artificial o modelos de aprendizaje automático para predecir el comportamiento y/o interacción de algunas biomoléculas lo cual facilita el descubrimiento de moléculas con potencial farmacológico (Naresh *et al.*, 2020; Quazi, 2021).

2.2.3.1 Bases de datos biológicos

En los últimos años, los datos biológicos han crecido exponencialmente, hoy en día se tiene varios genomas secuenciados, datos de espectrometría de masas, cristalografía, datos de metabolomas, transcriptomas entre otros (Raja *et al.*, 2017). Debido a la masificación de datos y la invención del Internet, surgió la necesidad de crear bancos de datos o bases de datos biológicas almacenadas en la nube, que permite a la comunidad científica reutilizar estos datos para diseñar nuevos ensayos, como la construcción de modelos metabólicos, modelado de proteínas, simulaciones de interacción, etc (Rigden y Fernández, 2022; Zou *et al.*, 2015). Las bases de datos que contienen datos recopilados a través de experimentos, se acostumbra llamarlas bases de datos primarias, estos suelen ser datos como secuenciación de ácidos nucleicos incluyendo las estructuras secundarias de proteínas y por otro lado están las bases de datos derivadas, que son trabajos de investigadores

que utilizan la información de las bases de datos primarios para tratarlos, curarlos y generar nuevos conocimientos (Alvarez *et al.*, 2021; May *et al.*, 2009; Robbins, 1994) como la enciclopedia de genes y genomas de Kyoto (KEGG), que almacena rutas metabólicas construidas de genomas completos de cualquier organismo (Aoki y Kanehisa, 2005; Kanehisa *et al.*, 2017; Ogata *et al.*, 1998).

2.2.3.2 Regla 5 de Lipinski

Para mejorar la tasa de éxito del descubrimiento de nuevos fármacos en el desarrollo clínico, se requiere una evaluación temprana de los compuestos (Hay *et al.*, 2014), lo que significa que las moléculas de la biblioteca de compuestos a evaluar deben tener una buena biodisponibilidad oral y baja toxicidad, uno de los métodos *in-silico* más conocidos es la regla cinco de Lipinski (Ro5) (Tabla 1) (Lipinski *et al.*, 2012) cuyos parámetros físico-químicos indican que se debe respetar ciertos límites en el peso molecular, el logaritmo de P que indica la lipofiliidad, cantidad de hidrógenos donadores y cantidad de hidrógenos aceptores, estos parámetros predicen la permeabilidad a las membranas celulares (Lipinski, 2004; M.-Q. Zhang y Wilkinson, 2007), este método determina que si una molécula viola más de 2 enunciados de Ro5, el compuesto tendrá propiedades farmacocinéticas adversas determinadas en los parámetros de Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (ADME) (T. Hou *et al.*, 2007), que tiene mucho que ver con la eficacia con la que el fármaco logra su objetivo terapéutico.

Tabla 1. Parámetros de la Regla de Lipinski.

Parámetro	Valor
Número de donadores de hidrógeno (NH, OH)	< 5
Número de aceptores de hidrógeno (N, O, F)	< 10
Log P	< 5 _{oct/H₂O}
peso molecular WT	< 500 g/mol

2.2.3.3 Modelado de proteínas

Con el tiempo, se resuelven y almacenan más estructuras de proteínas en el sitio web de Protein Data Bank (PDB), la fuente más popular utilizada por la comunidad científica para impulsar los esfuerzos de descubrimiento de fármacos (Berman *et al.*, 2007). Si bien actualmente contamos con buenas técnicas para resolver las estructuras 3D de las proteínas, no son perfectas porque, depende mucho de la estabilidad de la proteína y los procedimientos para purificarla por lo que en la mayoría de las veces presentaran átomos perdidos, generalmente en las regiones Amino y C-terminal o en zonas superficiales de la proteína (Nnyigide *et al.*, 2022). Al intentar usar este tipo de estructuras incompletas para análisis de docking o simulación dinámica, podría conllevar a sesgos en los resultados (Dym *et al.*, 2006) por lo que es mejor reconstruir esos átomos perdidos por métodos computacionales.

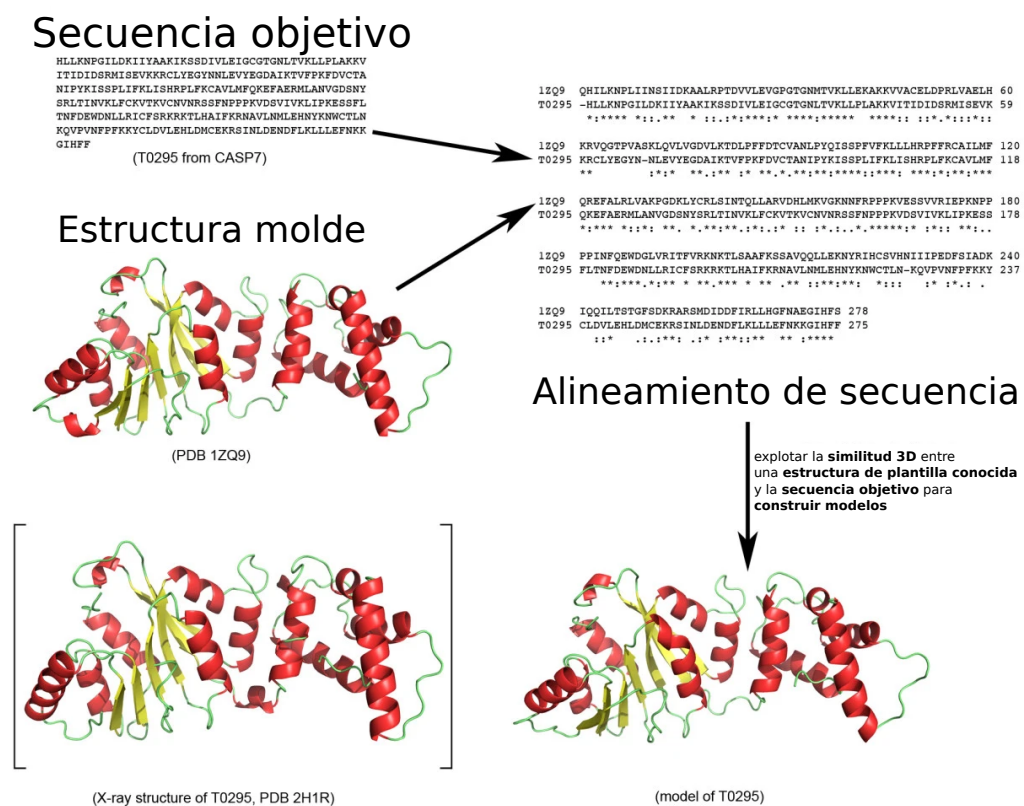


Figura 5 . Diagrama de flujo esquemático del método de modelado por homología. Es un ejemplo representativo del modelado por homología de Pf-KsgA de *Plasmodium falciparum* (di Luccio y Koehl, 2011).

El tratamiento de estas estructuras moleculares es un método llamado modelado molecular, técnica que nos permite reconstruir elementos faltantes a partir de secuencias de aminoácidos y/o estructuras similares con el fin de obtener representaciones que se asemejen mucho a la realidad, este método es también conocido como modelado por homología (Figura 5) (Adelusi *et al.*, 2022; di Luccio y Koehl, 2011). Por otro lado, es posible que las estructuras de otras proteínas no se hayan encontrado en ninguna base de datos, probablemente porque son proteínas difíciles de aislar debido a la estabilidad o nunca han sido estudiadas, por lo que se puede utilizar otro método llamado modelado *ab-initio*, que predice la conformación secundaria de una proteína a partir de su estructura primaria y utiliza herramientas de aprendizaje profundo (DL) o Inteligencia Artificial (IA), y por lo general es computacionalmente exigente (Schauperl y Denny, 2022; Sebastiano *et al.*, 2021).

2.2.3.4 Docking molecular

Este es uno de los principales métodos computacionales, conocido también como acoplamiento molecular, es utilizado en el descubrimiento de fármacos y nos permite predecir la orientación y energía de unión de las moléculas en los sitios de unión, en nuestro caso compuestos botánicos (ligandos [L]) y proteína (receptor [R]) (Figura 6). La formación de este complejo proteína-ligando, se describe mediante la energía libre de Gibbs estándar (ecuación 2) donde R es la constante real de los gases, T la temperatura absoluta en kelvin y Q representa la constante de equilibrio K_{eq} o K_d (constante de disociación)(ecuación 1). Cuando la reacción alcanza este punto de equilibrio no queda ninguna fuerza por ende $\Delta G^o = 0$, reemplazando este valor obtenemos la ecuación 3, donde ΔG representa la energía de unión medido en $Kcal.mol^{-1}$. (Borea *et al.*, 1998; Kitchen *et al.*, 2004).

Dependiendo de los objetivos de la investigación, este método nos permite utilizar dos enfoques según la flexibilidad del ligando o receptor, el primer enfoque trata sobre

el acoplamiento rígido, donde el receptor adopta una conformación rígida, ocasionando una limitación en el espacio de búsqueda (Agarwal y Mehrotra, 2016) . Por otro lado, en base a su complementariedad fisicoquímica, los acoplamientos flexibles aprovechan la capacidad de torsión y giración de las moléculas para encontrar diferentes conformaciones y/o orientaciones (Totrov y Abagyan, 2008). Para ello, el procedimiento de acoplamiento utiliza dos funciones, la primera función se encarga de generar diferentes orientaciones entre ligando y receptor según sus grados de libertad, y la otra función evalúa la fracción global energética del complejo formado (Brooijmans y Kuntz, 2003; Kontoyianni *et al.*, 2004).

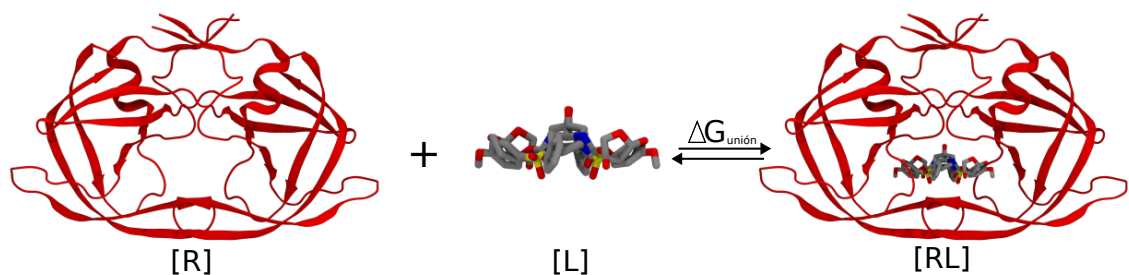


Figura 6 . Representación del docking molecular. La figura muestra la unión del ligando [L] (GRL-015) al receptor [R] que es una proteasa de HIV (PDB ID: 5CON) (Kitchen *et al.*, 2004).

$$Q = K_{eq} = \frac{[RL]}{[R][L]} \quad (1)$$

$$\Delta G^o = \Delta G + RT \ln Q \quad (2)$$

$$\Delta G = -RT \ln K_d \quad (3)$$

2.2.3.4.1 Función de búsqueda

La interacción del ligando con el receptor estará definida por algoritmos estocásticos, un tipo de método probabilístico, que permite muestrear diferentes conformaciones

generadas al azar. Entre los enfoques mas usados son el algoritmo de Monte Carlo (MCA) y el algoritmo genético Lamarckiano (LGA) (Halperin *et al.*, 2002; Westhead *et al.*, 1997).

2.2.3.4.1.1 Algoritmo de Monte Carlo

Este algoritmo de búsqueda es muy adecuado para el acoplamiento flexible y, por lo general, actúa sobre los grados de libertad del ligando, produciendo conformaciones aleatorias en las que se comparan las puntuaciones globales inicial y secundaria de acuerdo con los criterios de Metrópolis (ecuación 4) para encontrar la conformación mas favorable para el ligando en estudio (Hart y Read, 1992; Read *et al.*, 1995).

- genera una configuración inicial del ligando en el sitio de unión.
- Evalúa la configuración inicial según la función de puntuación.
- Genera una nueva configuración en el sitio de unión y ejecuta una nueva evaluación de puntuación.
- Usa el criterio de metrópolis para determinar si la nueva configuración es aprobada o desechada.
- Repite todos los pasos hasta obtener el numero de configuración deseadas.

$$P(f(e), f(e')) = \begin{cases} 1 & \text{si } f(e') < f(e) \\ \exp\left(\frac{f(e) - f(e')}{kT}\right) & \text{si } f(e') > f(e) \end{cases} \quad (4)$$

$$P(f(e), f(e')) > n_A \quad (5)$$

Dada la ecuación 4 donde $f(e)$ corresponde a la función de puntuación de la conformación inicial y $f(e')$ corresponde a la función de puntuación de la conformación secundaria, k corresponde a la constante de Boltzmann y T representa la temperatura de



trabajo, según este criterio la nueva conformación se aceptada si $f(e')$ es mayor que $f(e)$ y a su vez si la función de distribución de Boltzmann supera el numero aleatorio n_A entre 0 y 1 (ecuación 5).

2.2.3.4.1.2 Algoritmo genético Lamarckiano

Este algoritmo adopta el principio de competencia biológica o evolutiva en su proceso de búsqueda que se basa en la generación de una población de soluciones, que se aplica en cada punto de la estructura del ligando como una variable los cuales se agrupan en genes, estas variables son las coordenadas, La rotación y ángulos, todos juntos se consideran como un cromosoma que es el complejo ligando-receptor. El punto de partida del algoritmo es la formación de conformaciones generadas aleatoriamente, cada una de las cuales se evalúa frente a una función de puntuación, a partir del cual se seleccionan los mejores candidatos a los que se aplican mutaciones y/o recombinaciones aleatorios a estas conformaciones para crear una nueva generación de conformaciones. y así sucesivamente, hasta completar las generaciones deseadas (Fuhrmann *et al.*, 2010; Morris *et al.*, 1998; L. Wang *et al.*, 2008).

2.2.3.4.2 Función de puntuación

La función de puntuación (ecuación 6) es un método de aproximación matemática, y es parte importante del procedimiento de acoplamiento molecular ya que nos permite estimar la afinidad de unión (ΔG_{bind}) de cada conformación obtenida por las funciones de búsqueda (X. Hou *et al.*, 2013), que incluyen interacciones de van der Waals (ΔG_{vdW}), la orientación de los enlaces de hidrógeno (ΔG_{hbond}) que depende de su ángulo de torsión (t), y por otro lado está el potencial electrostático (ΔG_{elec}) del Coulomb, el parámetro de desolvatación (ΔG_{sol}) basado en el volumen atómico (V) y los parámetros de solvatación (S), y finalmente la pérdida de entropía proporcional al los ejes de torsión de la molécula (N_{tor}).

$$\begin{aligned}\Delta G_{bind} = & \Delta G_{vdW} \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + \\ & \Delta G_{hbond} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + \\ & \Delta G_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon(r_{ij}) r_{ij}} + \\ & \Delta G_{sol} \sum_{i,j} (S_i V_j + S_j V_i) e^{(-r_{ij}^2/2\sigma^2)} + \\ & \Delta G_{tor} N_{tor}\end{aligned}\tag{6}$$

2.2.3.5 Simulación dinámica

Enfoque conocido también como Dinámica Molecular, es una técnica que nos permite simular el movimiento de un conjunto de partículas dentro de un espacio tridimensional bajo condiciones determinadas (Hansson *et al.*, 2002), tiene diversas aplicaciones en el campo de la biofísica como el estudio de macromoléculas biológicas (ácidos nucleicos ó proteínas) (Karplus y McCammon, 2002). El propósito de esta técnica es entender las transiciones conformacionales relacionadas a la funcionalidad biológica de las macromolécula. En el campo del descubrimiento de drogas *in-silico* esta técnica es comúnmente usado para validar los resultados del docking molecular (Hollingsworth y Dror, 2018), para ello dependiendo de la complejidad del sistema se realizan distintos tiempos de simulación (Figura 7), al mismo tiempo se limita al poder computacional al que se puede acceder (Lindahl, 2008).

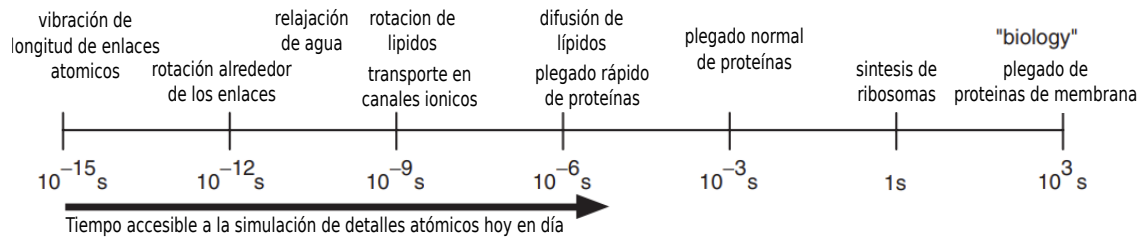


Figura 7 . Rango de los tiempos de escala para simulación de sistemas biomoleculares. De izquierda a derecha, las escalas de tiempo van desde 1 fs hasta más de 1 segundo, dependiendo del tamaño del sistema a simular. En el caso de sistemas grandes, necesitarán más poder de cómputo para lograr simulaciones de hasta más de 1 microsegundo (Lindahl, 2008).

2.2.3.5.1 Conceptos fundamentales:

2.2.3.5.1.1 *Mecánica molecular:*

Utiliza fundamentalmente la segunda ley de la física de Newton, considerando las coordenadas de los átomos como partículas clásicas, para predecir la aceleración a partir de la fuerza el que nos da como resultado una trayectoria que nos dará el movimiento de cada partícula (i) en función del tiempo (t) (ecuación 7) donde $(\partial\nu(r^N))$ describe la energía potencial de (N) partículas, que dependen de las coordenadas cartesianas de cada átomo (r_i) (Chipot, 2003)

$$m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = f_i(t) \quad (7)$$

$$f_i(t) = -\frac{\partial \nu(r^N)}{\partial r_i(t)}$$

2.2.3.5.1.2 *Campo de fuerza:*

El campo de fuerza es una representación de las fuerzas que gobiernan la dinámica molecular, es una expresión matemática que depende de las coordenadas del núcleo atómico, y su función es describir las interacciones entre átomos enlazados y las interacciones entre átomos no enlazados (Figura 8), utilizando los parámetros de la mecánica cuántica hasta las propiedades de Van der Waals (Durrant y McCammon, 2011; Lee *et*

al., 2016).

$$E_{total} = \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{angulos} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{dihedrals} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]$$

Figura 8 . Ecuación utilizadas para describir las fuerzas que gobiernan el movimiento de las moléculas.. Los átomos unidos entre sí se mueven de manera diferente debido a su enlace, pueden ser como resortes o rotatorios en comparación con aquellos que se mueven más linealmente debido a las fuerzas de Van der Waals (Durrant y McCammon, 2011).

2.2.3.5.1.3 Propiedades termodinámicas:

Durante las simulaciones, el movimiento de las partículas se ve perturbado por las fuerzas que gobiernan la mecánica clásica. Pero para lograr condiciones similares a la naturaleza se requieren variables termodinámicas, que operan bajo parámetros de temperatura y volumen constantes (NVT) y parámetros de temperatura y presión constantes (NPT), también conocidos como ensambles microcanónicos de termostatos, barostatos y números constantes de partículas en sistemas de simulación molecular. Permitiendo así predicciones más precisas (Binder *et al.*, 2004).

2.2.3.5.1.4 Condiciones periódicas de contorno:

También conocido como Periodic Boundary Conditions (PBC), es un método de facilitación de la dinámica molecular que permite el correcto equilibrio de las concentraciones atómicas en un espacio reducido, en otras palabras permite que las moléculas, átomos o iones se desplacen hacia fuera del borde de la simulación y reaparezcan por el borde opuesto con la misma velocidad y energía (Fig. 9.A). Técnicamente es el espacio en el que se va a replicar las características de un sistema en condiciones naturales (Chipot,

2003), para realizar la simulación, dependiendo de las dimensiones, este permitirá un número limitado de partículas (Agua, Na, Cl, complejos), en el cual se define un sistema de 3 dimensiones denominado caja (Figura 9) (Dzwiniel *et al.*, 1991; Louwerse y Baerends, 2006).

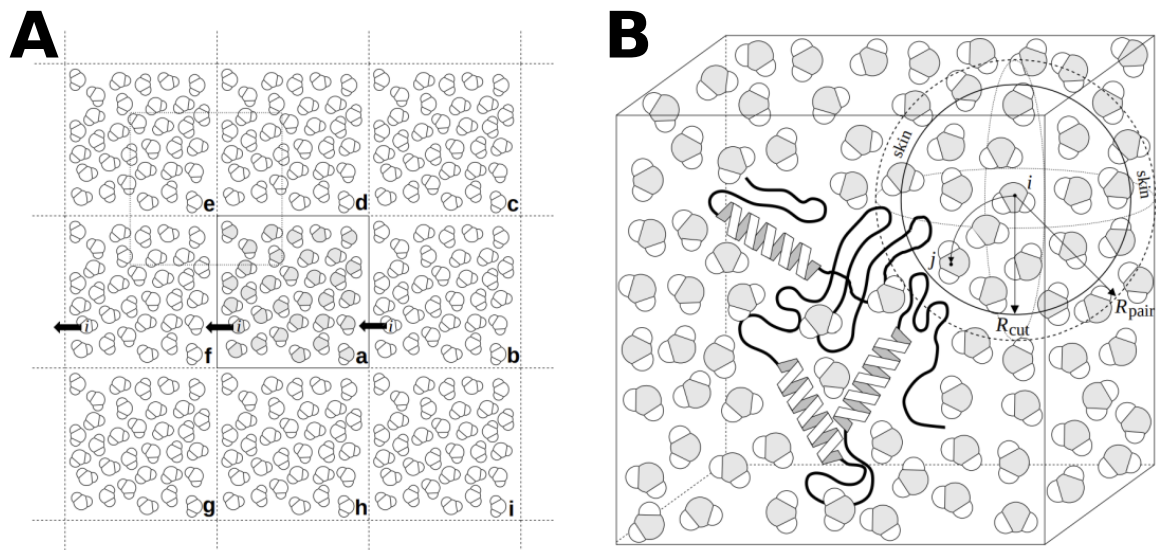


Figura 9 . Caja de simulación dinámica en 2D y 3D. A) Una vista 2D de las condiciones periódicas de contorno (PBC). B) Una vista 3D de una caja de simulación que contiene una proteína y moléculas de agua, donde el espacio analítico para cada átomo está dado por la variable i que representa la posición del átomo y j que representa la posición del molécula adyacente (Chipot, 2003).

2.2.3.5.2 Algoritmo básico:

El momento previo a la simulación de proteínas requiere de la preparación de sistemas con todas las partículas intactas incluyendo heteroátomos o ligandos el cual será el archivo de entrada para la dinámica molecular. Al principio, se aplica el campo de fuerza y asigna una velocidad inicial aleatoria a cada partícula del sistema (Berendsen *et al.*, 1995). Luego realiza cálculos de fuerza en cada partícula y los combina con las ecuaciones de movimiento para asignar nuevas coordenadas y velocidades a cada partícula. Finalmente, realiza cálculos de energía y propiedades termodinámicas (Binder *et al.*, 2004), que serán almacenadas en el archivo de trayectoria para luego terminar o continuar con el bucle hasta finalizar con el número deseado de pasos de simulación (Figura 10) (Hospital *et al.*,

2015; Lindahl, 2008).

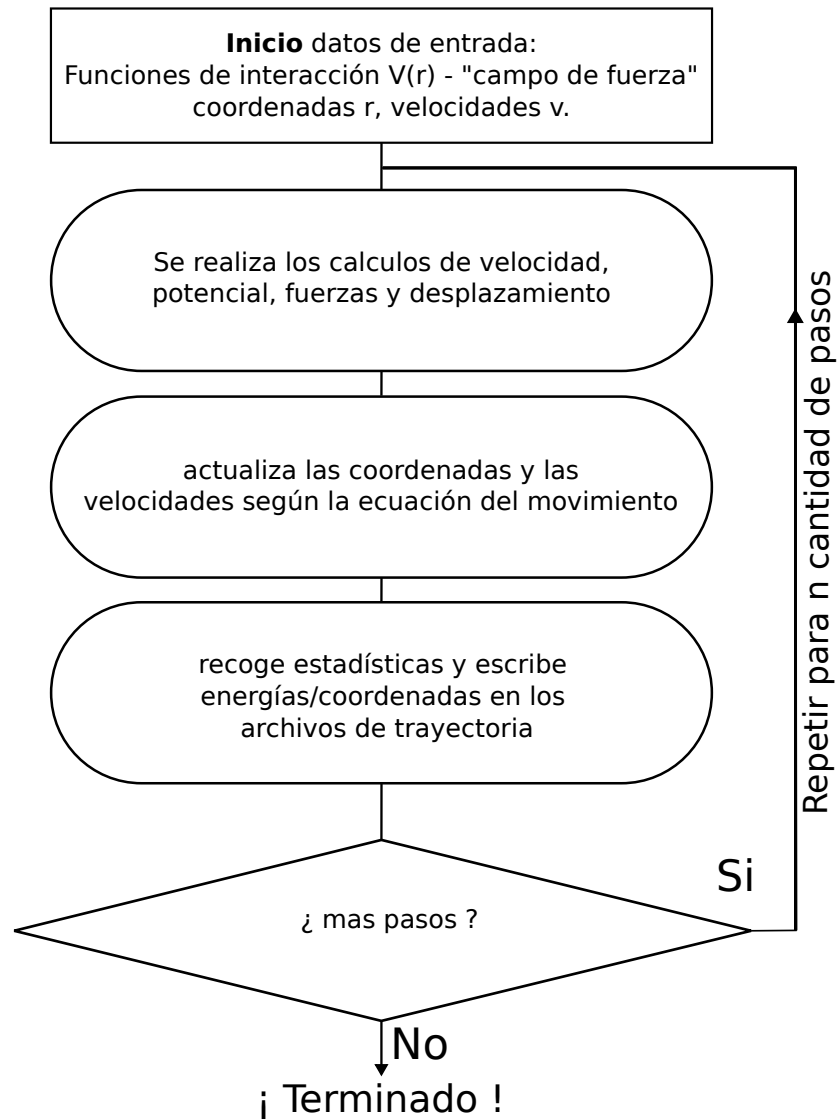


Figura 10 . Diagrama de flujo simplificado de una simulación de dinámica molecular típica. Se refleja la idea básica de generar movimiento de estructuras calculando funciones de potencial e integrando las ecuaciones de Newton, Schrodinger, para después para evaluar las propiedades de equilibrio del sistema. paso que dura entre 1 o 2 fs (Lindahl, 2008).



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Debido a la naturaleza de los datos, en esta investigación se empleó un diseño predictivo observacional, mediante herramientas *in silico*, para estudiar metabolitos de plantas andinas sobre la estructura alostérica de la proteína S en tres variantes (WT, Delta y Ómicron). En este estudio, se evaluaron las interacciones de puentes de hidrógeno, las poses de interacción y las energías de interacción obtenidas por docking molecular. Además se compararon los cambios estructurales de las variantes y la estabilidad de los ligandos durante simulaciones de dinámica molecular.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 Población

La población en estudio está representada por metabolitos de plantas andinas. La mayoría de estos fueron identificados mediante técnicas de GC/MS y LC/MS. Estos metabolitos fueron extraídos de la base de datos PubChem tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica.

3.2.2 Muestra

La muestra de estudio está representada por 554 metabolitos de plantas andinas que obedecían a los criterios de inclusión, obedeciendo a los parámetros de Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (ADME) y regla cinco de Lipinski (Ro5). Los análisis de acoplamiento y simulación se realizaron agrupando estos metabolitos según las variantes WT, Delta y Ómicron. Posteriormente, se procedió a enfrentar dichos grupos contra la estructura alostérica de la proteína S del SARS-CoV-2.



3.3 LUGAR Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Las plantas andinas peruanas objeto de esta investigación se encuentran dentro de la extensa región andina de América del Sur, que se extienden a lo largo de la cordillera de los Andes, esto abarca países como Perú, Ecuador, Bolivia, Colombia y parte de Argentina y Chile. Estas plantas se encuentran en diversos ecosistemas, desde zonas de páramo hasta bosques húmedos tropicales, en un rango de coordenadas que varía aproximadamente entre 10° N y 47° S de latitud y 70° W y 81° W de longitud. Es importante destacar que muchas de estas plantas medicinales, aunque son nativas en esta región, también se han diseminado en otros continentes debido a su resistencia y adaptabilidad, siendo usadas de manera similar en las prácticas de medicina tradicional en otras partes del mundo.

Este estudio fue llevado a cabo en un entorno de trabajo personalizado, dotado con una estación de trabajo de última generación con sistema operativo Ubuntu 18.04.03 LTS, con un procesador Ryzen 9 5950X de 32 núcleos y un procesador gráfico RTX3090 de 24 GB GDDR6, que permite una alta capacidad de procesamiento y una eficiencia óptima. Cabe destacar que la mentoría recibida por parte de LaModel fue clave para la correcta ejecución del análisis de los datos de simulación bioinformática.

3.4 RECURSOS BIOINFORMÁTICOS

Este estudio requirió de una serie de herramientas y recursos bioinformáticos sofisticados para su realización, los cuales fueron esenciales para procesar y analizar los datos de manera eficiente y precisa, así como para visualizar los resultados de manera comprensible. Estos recursos se dividen en cuatro categorías: biología estructural y química computacional, análisis estadístico y bioinformático, visualización de estructuras químicas y edición de imágenes, y servidores web. En las siguientes tablas se muestra el nombre, descripción, propósito y dirección web donde pueden ser accedidos cada uno de

estos recursos.

Tabla 2. Programas y paquetes de biología estructural y química computacional

Programa o paquete	Descripción	Web
Open Babel v2.4.1	Open Babel es un paquete de software de código abierto con diferentes funcionalidades, principalmente para la conversión de formato de estructuras químicas moleculares (ligandos).	http://openbabel.org/
Selenium v4.7.2	Es una herramienta de código abierto para pruebas automatizadas en navegadores web, que nos permite minar en los datos alojados en determinada web de interés, gracias a sus herramientas de grabar, copiar, editar y depurar una página web.	https://www.selenium.dev/
MGLTools v1.5.7	MGLTools es un paquete de software de bioquímica que incluye tres utilidades diferentes de visualización y análisis molecular.	https://ccsb.scripps.edu/mgltools/
Vina v1.2.3	AutoDock Vina es un software de Docking molecular, que opera bajo un algoritmo de búsqueda y puntuación, y es significativamente más rápido que Autodock 4. Es particularmente útil cuando se trata de filtrar una librería gigantesca de ligandos.	https://vina.scripps.edu/
AutoDock-GPU	AutoDock GPU es una versión mejorada de AutoDock 4 en términos de precisión y rendimiento, y es un software de simulación. Es particularmente eficaz para los acoplamientos proteína-ligando para encontrar medicamentos antivirales.	https://catalog.ngc.nvidia.com/
PLIP v.2.1.6	perfilador de la interacción Proteína-Ligando (PLIP), es un programa de código abierto que detalla las interacciones proteína-ligando, detectando enlaces de hidrógeno, contactos hidrofóbicos, puentes salinos, puentes de agua, complejos metálicos y enlaces halógenos entre ligandos y receptores. Su uso principal es el análisis y visualización de resultados de acoplamiento molecular.	https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/
Gromacs v 2021.4	GROMACS es un programa de código abierto de alto rendimiento para simular la dinámica molecular de sistemas con cientos de millones de partículas. Se usa comúnmente en el descubrimiento de fármacos y simulación de canales iónicos.	https://www.gromacs.org/

Tabla 3. Programas y paquetes estadísticos y análisis bioinformático

Programa o paquete	Descripción	Web
Jupyter Notebook v4.4.1	Es una interfaz ejecutar código, textos, fórmulas matemáticas, gráficos. Muy útil como plataforma de análisis estadístico de datos.	https://jupyter.org/
Pandas v1.1.5	Es un paquete de análisis de datos usado para el lenguaje de programación Python. Ayuda a la manipulación de datos y operaciones para trabajar con tablas numéricas y series de tiempo.	https://pandas.org/
Numpy v1.19.5	NumPy es un paquete de código abierto para Python, permite la creación de vectores y matrices multidimensionales, así como una gran cantidad de funciones matemáticas avanzadas para operar sobre ellos.	https://numpy.org/
Matplotlib v3.4.3	Matplotlib es un paquete de Python para generar gráficos estadísticos con calidad de publicación a partir de datos contenidos en listas o matrices.	https://matplotlib.org/
SciPy v1.7.1	SciPy es un paquete de código abierto para Python. Contiene módulos para optimización, álgebra lineal, integración, interpolación, funciones especiales y otras tareas científicas y de ingeniería.	https://scipy.org/
MDAnalysis v2.3.0	MDAnalysis es un paquete de Python para analizar datos de simulaciones de sistemas biológicos a escala molecular.	https://mdanalysis.org/

Tabla 4. Programas para visualización de estructuras químicas y edición de imágenes

Programa o paquete	Descripción	Web
PyMOL v2.5.2	Es un programa que permite visualizar imágenes 3D de alta calidad de moléculas pequeñas y macromoléculas biológicas.	https://pymol.org/
VMD v1.9.4a55	Visual Molecular Dynamics es usado para la visualización en 3D y análisis de sistemas biológicos como proteínas, ácidos nucleicos, ensamblajes de bicapa lipídica, etc.	www.ks.uiuc.edu/
Molywood v0.2	Molywood, es una herramienta intuitiva que se basa en las capacidades de VMD para la renderización de las trayectorias de simulación y generación de videos.	https://molywood
Inkscape v1.2	Es un editor de gráficos vectoriales de código abierto en el que puede crear y editar diagramas, líneas, gráficos e ilustraciones complejos.	https://inkscape.org/

Tabla 5. Servidores WEB

Servidor	Descripción	Web
PubChem	PubChem es una base de datos gratuita sobre pequeñas moléculas orgánicas y sus actividades en ensayos biológicos. Este nos ayuda a vincular la información química con la investigación biomédica y la información clínica, organizando los datos de numerosas bases de datos en un todo unificado.	https://pubchem.gov/
SwissADME	SwissADME es una herramienta web que brinda acceso gratuito a un conjunto de modelos predictivos rápidos y robustos de propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, afinidad de fármacos y compatibilidad química con medicamentos.	www.swissadme.ch
SWISS-MODEL	Es un servidor automatizado, para tareas de modelado por homología de estructuras 3D de proteínas.	swissmodel.expasy.org
CharmmGUI	Es una plataforma web ideal para construir sistemas complejos de forma interactiva y preparar archivos de entrada para protocolos de simulación utilizando paquetes de simulación como CHARMM, NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, entre otros.	www.charmm-gui.org
GISAID	GISAID, una iniciativa científica global establecida en 2008, que brinda acceso abierto a datos genómicos sobre los virus de la influenza y los coronavirus responsables de la pandemia de COVID-19. Además de facilitar la epidemiología genómica y la vigilancia en tiempo real para contener la aparición de nuevas cepas de COVID-19 a nivel mundial.	https://gisaid.org/

3.5 METODOLOGÍA

3.5.1 Elaboración de base de datos de metabolitos y modelado de proteína

3.5.1.1 Preparación de una biblioteca de metabolitos de plantas andinas

3.5.1.1.1 Fundamento

Esta biblioteca es una base de datos de estructuras químicas, las cuales se denominan ligandos. Estos ligandos no son más que los metabolitos de las plantas que utilizaremos en este estudio. Es común encontrar estos ligandos en un formato entrada simplificada de datos moleculares en una sola línea (SMILE), por lo que el propósito de preparar esta biblioteca con los metabolitos de plantas andinas, es el de proporcionar una lista de



ligandos para los ensayos de acoplamiento molecular. Su preparación consiste en convertir el formato lineal a un formato tridimensional con características adicionales de estas moléculas, como el pH, el campo de fuerza y la presencia de hidrógenos polares.

3.5.1.1.2 Procedimiento

La lista de metabolitos de plantas andinas peruanas se construyó mediante una revisión metódica de artículos en PubMed y ScienceDirect. Estos se seleccionaron a través de la consulta "Peruvian medicinal plants, botanical metabolites (Flavonoids, secondary metabolites, essential oils, alkaloids)", y luego, con los nombres de los metabolitos recopilados, se buscó cada metabolito en formato SMILE utilizando la técnica de WebScraping (Anexo 1.) en la base de datos de PubChem con la herramienta Selenium (Nyamathulla *et al.*, 2021).

Dado que los remedios herbales utilizados para el resfriado en los Andes peruanos se consumen por vía oral, es decir, a través de infusiones, se realizó un análisis de biodisponibilidad oral en la lista compilada de metabolitos utilizando la regla 5 de Lipinski y las propiedades ADME del servidor SwissADME (Daina *et al.*, 2017). A continuación, las estructuras químicas se obtuvieron mediante la conversión secuencial del formato SMILE a formato de datos de estructura (SDF), luego al formato PDB y finalmente al formato PDB con carga parcial (Q) y tipo de átomo (T) (PDBQT), con el software OpenBabel (O'Boyle *et al.*, 2011). A las estructuras de los metabolitos se les añadieron los hidrógenos polares a pH 7,4, seguidos de una minimización energética utilizando el campo de fuerza MMFF96. Cada uno de estos procedimientos se llevó a cabo utilizando un script en bash (Anexo 2.) que automatiza cada paso para cada metabolito.



3.5.1.2 Modelado de la proteína Spike y variantes

3.5.1.2.1 Fundamento

Las proteínas, que son moléculas significativamente más grandes en comparación con los ligandos, son estructuras tridimensionales que se obtienen mediante cristalografía de rayos X, RNM o Crio-EM. Estas estructuras se almacenan en bases de datos como PDB y para los fines de nuestros ensayos de acoplamiento molecular y simulación, se les llamará “receptores”. Si la estructura de la proteína tiene muy poca resolución o es desconocida, se emplea el método computacional conocido como modelado por homología. Este método consiste en encontrar una estructura con una secuencia de aminoácidos similar y utilizarla como plantilla para reconstruir la estructura de la proteína que queremos estudiar, intentando replicar características clave de la estructura inicial. Durante este proceso de preparación, se detectan y reparan los átomos de hidrógeno, los enlaces faltantes y los elementos rotos de la estructura, todo ello con el objetivo de mejorar la representación de la proteína en condiciones naturales y asegurar su realismo biológico. Esto es importante en el descubrimiento de fármacos para que estos receptores protéicos actúen como objetivos farmacológicas.

3.5.1.2.2 Procedimiento

Se obtuvo la estructura 3D de la proteína S de SARS-CoV-2 del archivo COVID-19 de CHARMM-GUI (Jo *et al.*, 2008), disponible en www.charmm-gui.org/docs/archive/covid19. A esta estructura, para el propósito de este trabajo, se le denominó Variante Salvaje o Wild Type (WT), ya que se basa en la secuencia inicial del SARS-CoV-2 (Wrapp *et al.*, 2020). Esta estructura sirvió como referencia para el modelado por homología. Las secuencias EPI-ISL-9427681 y EPI-ISL-9427016, correspondientes a las variantes Delta y Ómicron, respectivamente, se extrajeron de la plataforma GISAID (Shu y McCauley, 2017). A partir de estas, se obtuvo la secuencia de la proteína S. Estas secuencias se utilizaron junto con



la proteína de referencia en la plataforma de modelado por homología llamada SWISS-MODEL (Waterhouse *et al.*, 2018) para construir modelos estructurales de proteínas Spike para las variantes Delta y Ómicron. La reconstrucción de glicanos (Anexo 4.), en las variantes Delta y Ómicron se realizó en el módulo "PDB Reader" disponible en el servidor CHARMM-GUI, siguiendo el método descrito en (Woo *et al.*, 2020). Finalmente, a cada variante se le añadieron cargas Gasteiger-Marsili e hidrógenos polares para luego convertirlas al formato *.PDBQT utilizando el programa MGLTools v1.5.7 (Morris *et al.*, 2009), el cual también se empleó para calcular las coordenadas y el volumen de la caja de simulación para el acoplamiento molecular.

3.5.2 Filtración de los metabolitos con mayor energía de interacción

3.5.2.1 Virtual screening

3.5.2.1.1 Fundamento

Esta es una técnica computacional diseñada para seleccionar de grandes bibliotecas de ligandos, aquellas que tienen una mejor probabilidad de actividad biológica. Esta tarea es una forma rápida y rentable de identificar moléculas potencialmente útiles en comparación con los métodos experimentales. Su método se basa en el algoritmo de Monte Carlo (MCA) el cual es un método estocástico, que consiste en una serie de pasos de búsqueda que parten de conformaciones aleatorias e implementan la optimización sucesiva en función a la energía de interacción.

3.5.2.1.2 Procedimiento

Se realizó el filtro de posibles fármacos a partir de la biblioteca de plantas andinas previamente preparada, sobre el sitio alosterico de la proteína Spike para cada variante utilizando un bash script (Anexo 2.) junto con el programa Autodock Vina v1.2.3 (VINA) (Trott y Olson, 2010) , donde se ajustó la caja de simulación basados en los residuos



Ala522 y Lys528 en el sitio alostérico reportado por (Fallon *et al.*, 2021), el cual también es usado de referencia para otras variantes, de modo que los parámetros de búsqueda para VINA fueron: coordenadas de la caja de simulación ($x = -34,036, y = 9,797, z = 232,347$), dimensión de la caja ($45\text{Å} \times 45\text{Å} \times 45\text{Å}$) y un nivel de exhaustividad de 20.

3.5.2.1.3 Selección del top 50

El ensayo de virtual screening nos proporciona diez resultados posibles por cada metabolito. De estos diez, seleccionamos el resultado que muestra la energía de interacción más baja, ya que se considera que representa la mejor conformación de unión del ligando al receptor. Una vez que hemos obtenido estas energías representativas, las filtramos en orden ascendente para toda la biblioteca de metabolitos. Para seleccionar los metabolitos más prometedores, elegimos aquellos que muestran energías representativas inferiores a -6 kcal.mol^{-1} . Esta selección nos proporciona un conjunto representativo de los 50 metabolitos con la mejor afinidad potencial por el sitio alostérico de la proteína S.

3.5.3 Selección de las mejores poses de interacción

3.5.3.1 Docking molecular

3.5.3.1.1 Fundamento

El docking molecular es una técnica computacional que se utiliza para estudiar la interacción entre las moléculas de ligandos y proteínas. AutoDock4 (ADT4), un software tradicionalmente utilizado para este propósito, se basa en el algoritmo genético Lamarckiano (LGA). Este algoritmo utiliza principios de evolución biológica para facilitar la búsqueda global del mejor acoplamiento del ligando con receptor. Además, emplea el algoritmo de Solis-Wets (SWA) para refinar estas interacciones a nivel local.



3.5.3.1.2 Procedimiento

Una vez seleccionados los 50 mejores metabolitos mediante el proceso de virtual screening, se llevó a cabo un segundo acoplamiento molecular utilizando una versión más reciente de AutoDock, denominada AutoDock-GPU (ADT-GPU) (Santos-Martins *et al.*, 2021). Para preparar la simulación, se usó AutoGrid4 para generar las coordenadas y dimensiones de la caja de simulación, que se mantuvieron iguales a los valores utilizados en el proceso inicial con VINA. En cuanto a los parámetros de búsqueda para ADT-GPU, se establecieron en 25 millones de evaluaciones y 200 corridas para cada ligando (Anexo 3.).

3.5.3.1.3 Análisis de la interacción de docking molecular

Para el análisis de acoplamiento de cada ligando, se seleccionó la pose óptima en función de 2D-Score (Blanco Capurro *et al.*, 2019), que asigna puntajes en función de las variables de energía de unión (ΔE) y población agrupada (*pop*) (ecuación 1). Cada pose seleccionada se filtró según su energía de interacción para obtener los 3 principales metabolitos con posible actividad antiviral para cada variante. A continuación, las mejores poses de interacción se analizaron utilizando el programa PLIP v.2.1.6 (Salentin *et al.*, 2015), que revela los tipos de interacciones entre el compuesto y la proteína en estudio.

$$2D - score = -1 * [Z - score(\Delta E)] + Z - score(pop) \quad (1)$$



3.5.4 Exploración de estabilidad y flexibilidad del complejo Proteína-Ligando

3.5.4.1 Simulación de dinámica molecular

3.5.4.1.1 Fundamento

La simulación de dinámica molecular, se fundamenta en las ecuaciones de la mecánica clásica (ecuaciones de Newton), es empleada para estudiar la funcionalidad de biomoléculas como proteínas, ácidos nucleicos, compuestos químicos, etc., con un nivel de detalle que los microscopios electrónicos no pueden alcanzar. En el campo del descubrimiento de fármacos, este método es crucial para modelar y analizar el movimiento de cada partícula atómica dentro de los sistemas moleculares. Lo que nos permite observar cómo los complejos proteína-ligando se mantienen estables o cambian durante períodos de tiempo extremadamente cortos, frecuentemente desarrollados en escalas de nanosegundos.

3.5.4.1.2 Procedimiento

Para explorar la estabilidad del complejo proteína-ligando de cada variante de la proteína S, se preparó la topología de los sistemas de simulación basado en los resultados del docking molecular, utilizando el aplicativo “solution builder” del servidor CHARMM-GUI (Jo *et al.*, 2008), en el que se utilizó “CHARMM36(m)” como campo de fuerza en la proteína S y el campo de fuerza general CHARMM (CGenFF) en el ligando, a continuación, el modelo de agua se construyó utilizando TIP3P y se agregaron concentraciones fisiológicas de iones cloro (Cl^-) y sodio (Na^+) a 0,15 M en cada complejo. Estos sistemas son exportados con “CHARMM-GUI-input generator” (Lee *et al.*, 2016) aplicación de la plataforma CHARMM-GUI que genera archivos de entrada para la simulación con el software GROMACS v 2021.4 (Abraham *et al.*, 2015).

La simulación de dinámica molecular se realizó en cuatro pasos: 1) fue la minimi-



zación de energía, que utiliza el algoritmo de pasos descendentes con 5000 pasos, con el objetivo de encontrar una energía por debajo de $10 \text{ kJmol}^{-1}\text{nm}$ para eliminar malos contactos, 2) la equilibración NVT consistió en equilibrar la temperatura del sistema a 310 K ($37 \text{ }^\circ\text{C}$) durante 5 ns , el cual emplea el termostato Berendsen, 3) se procedió con la equilibración NPT que consiste en equilibrar la presión del sistema a 1 atm durante 10 ns , para lo cual utiliza el barostato Parrinello-Rahman, 4) finalmente se realiza la producción que es la dinámica molecular del sistema, en la que para cada trayectoria se realizó con una duración de 250 ns y su integración por pasos cada 2 fs . Durante la generación de la trayectoria, la integración de la temperatura y la presión constantes se realizó con el algoritmo leap-frog. Al mismo tiempo, se utilizó el algoritmo Solucionador de restricciones lineales (LINCS) para restringir las interacciones en la fase de equilibrio y el algoritmo Particle Mesh Ewald (PME) para restringir las interacciones iónicas de largo alcance.

3.5.4.1.3 Análisis de simulación molecular

El producto de una dinámica molecular es la trayectoria de simulación, que contiene toda la información sobre el movimiento de las partículas del sistema biológico. Este movimiento de partículas nos permite analizar la desviación media cuadrática (RMSD), que representa la distancia media que recorre la columna vertebral de la proteína ($C\alpha$), donde mientras mas grande sea esa distancia indicara el cambio conformacional que pueda tener la proteína a lo largo de la simulación. por otro lado, la fluctuación media cuadrática (RMSF), representa la distancia de fluctuación que recorren los residuos de la proteína desde su posición de referencia. Finalmente el número de contactos (NC), que representa la cantidad de contactos que ocurren entre el ligando y el sitio de acoplamiento de la proteína durante toda la trayectoria.

3.6 ANÁLISIS DE DATOS Y GRÁFICOS

El análisis estadístico de los datos proporcionados por el virtual screening se realizó mediante el análisis de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para la distribución de los resultados de interacción para cada variante, además, se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para evaluar diferencias significativas entre los resultados de las 3 variantes. Estas fueron desarrolladas en Jupyter notebook (Kluyver *et al.*, 2016), utilizando para ello las librerías Pandas, Numpy, Matplotlib y scipy. Por otro lado, tras la evaluación del acoplamiento molecular de los mejores 3 metabolitos, se realiza la determinación de la constante de disociación (K_d) a partir de la energía de interacción (ΔG) mediante la ecuación (3) (Borea *et al.*, 1998).

Después, para analizar la dinámica molecular, se realizó un centrado de las trayectorias para evitar saltos y/o separación de proteínas, luego se redujeron los marcos de trayectoria a 1000 fotogramas. Por lo tanto, el análisis de estabilidad del complejo proteína-ligando, se realizó utilizando la biblioteca MDAnalysis (Gowers *et al.*, 2016), que permitió analizar el RMSD, RMSF y el NC. Cada uno de estos análisis se representó gráficamente a través de la librería pyplot. Finalmente, la representación de imágenes estructurales del acoplamiento molecular y la visualización de trayectorias se realizó utilizando el software VMD v1.9.4a55 (Humphrey *et al.*, 1996), y para la representación de trayectorias en vídeo, se utilizó el software Molywood v0.2 (Wieczór *et al.*, 2020).

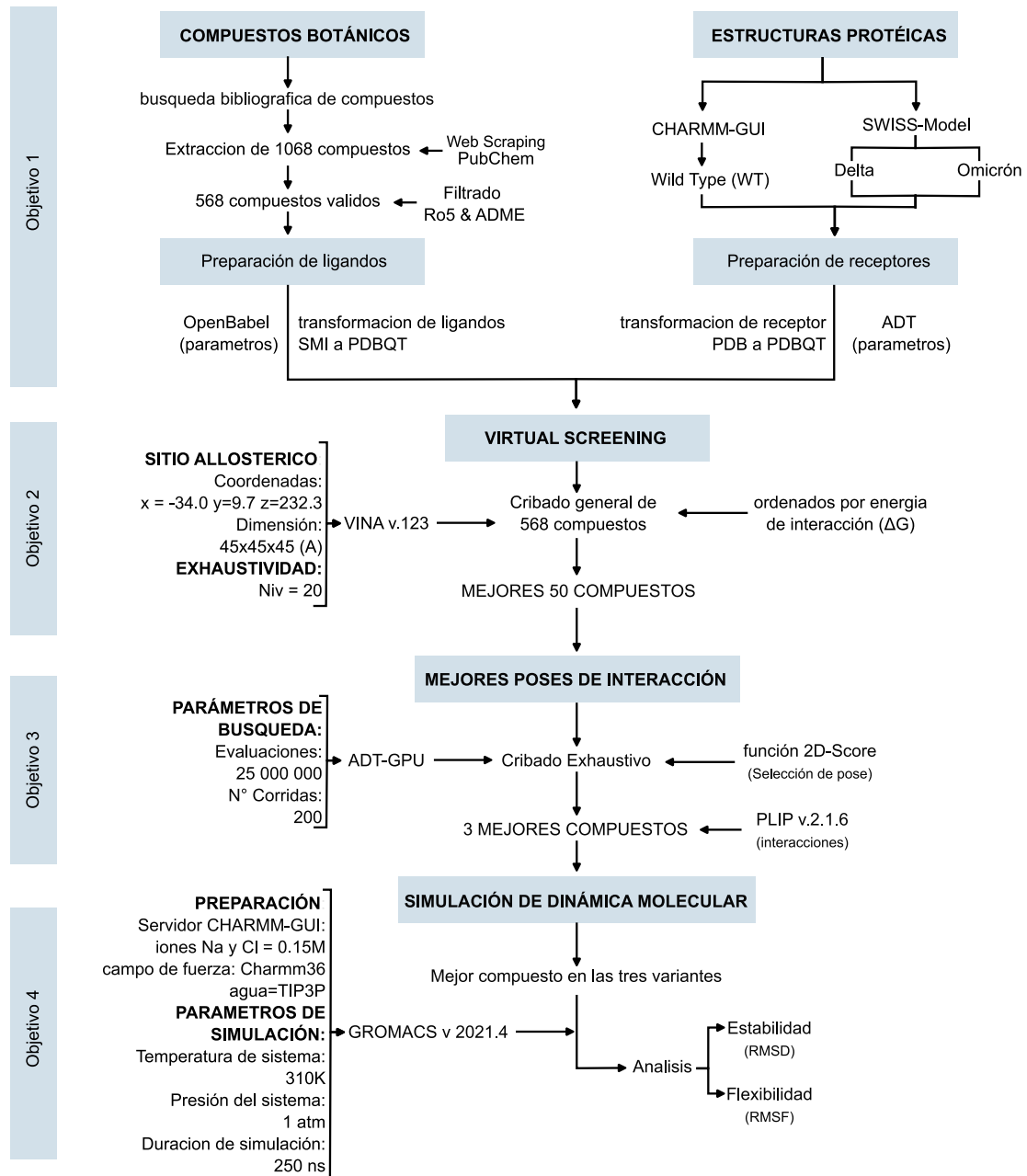


Figura 11 . Flujograma general de los procedimientos bioinformáticos.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 LIBRERÍA DE COMPUESTOS ANDINOS Y GLICOPROTEÍNA TRIMÉRI- CA SPIKE

4.1.1 Metabolitos de plantas medicinales andinas

Tras la revisión bibliográfica, se consideraron los metabolitos de 61 especies de plantas medicinales que se encuentran en los Andes peruanos. La mayoría de estas plantas son usadas para tratar enfermedades respiratorias, algunas de ellas descritas también en zonas de costa y selva del Perú (R. Bussmann y Glenn, 2010; Ruiz *et al.*, 2015; Serrano *et al.*, 2021; Yáñez *et al.*, 2011). A pesar de ser un país muy diverso en cuanto a su flora, hay pocos reportes sobre compuestos activos de las plantas medicinales, en especial de aquellas que son muy endémicas, y aún menos una caracterización a nivel genómico. De estas plantas, se ha logrado construir una biblioteca con un total de 1068 metabolitos diferentes, en su mayoría obtenidos por técnicas de GC/MS y LC/MS (Aabideen *et al.*, 2020; Farag *et al.*, 2013; Idris *et al.*, 2019; Massadeh *et al.*, 2022; Schütz *et al.*, 2004; D.-S. Yang *et al.*, 2021).

Estos compuestos, para ser considerados fármacos orales, han sido evaluados cualitativamente según la regla 5 de Lipinski (Tabla 1). De este análisis se observa que el 90% de las moléculas tienen un peso molecular $< 500 \text{ g/mol}$ (Figura 12B), además, la lipofili- cidad (LogP) de estas moléculas muestra que $\sim 85\%$ es hidrófila con un valor $\text{LogP} < 5$ (Figura 12D), y que por un lado, las moléculas que respetan el número de donantes y aceptores de hidrógeno suponen el 95% del total de moléculas (Figura 12C y E). Todos estos datos consistentes muestran que el 67,2% (718) de los metabolitos no transgreden la regla 5 de Lipinski (Figura 12A). Sin embargo, algunas moléculas con muy bajo peso molecular y/o con valor muy bajo de lipofili- cidad no son aptas para pruebas experimentales, en algunos casos, según refieren algunos autores, estos pueden resultar inestables, pro-

clives a interferir en ensayos biológicos, o incluso resultar en compuestos tóxicos (Baell y Holloway, 2010; Bruns y Watson, 2012), por lo que se procedió a eliminarlas de la lista, para finalmente, obtener una biblioteca de 554 metabolitos (Anexo 6).

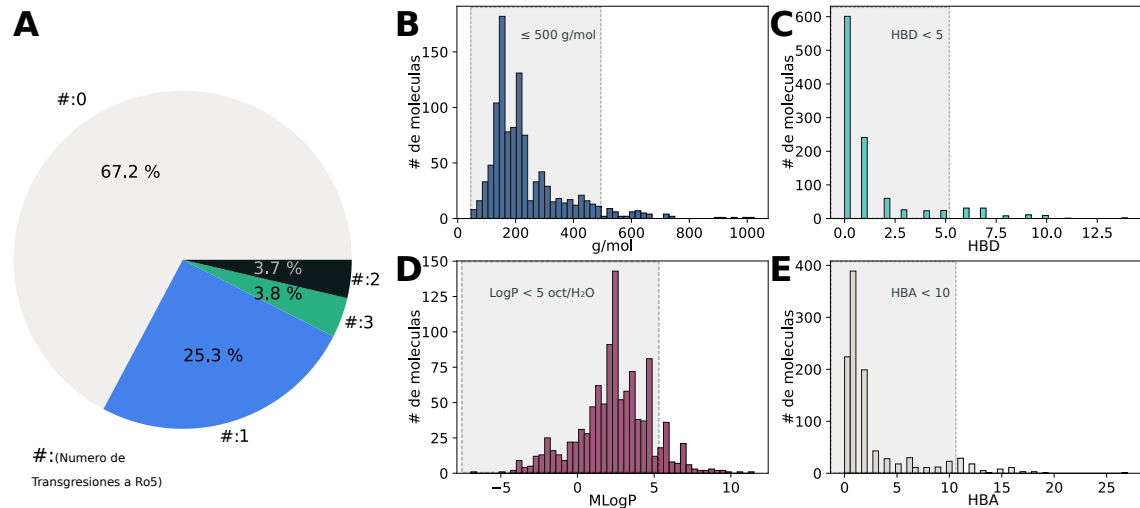


Figura 12 . Análisis por regla cinco de Lipinski de los 1068 metabolitos de plantas andinas. A) Gráfico de tortas, agrupado por el numero de transgresiones a la regla 5 de Lipinski. B-E) Histogramas que representan el número de metabolito por peso molecular (g/mol), hidrógenos donadores (HBD), lipofilicidad ($LogP$) e hidrógenos aceptores (HBA) respectivamente.

Para el diseño ideal de fármacos, además de tener alta biodisponibilidad oral, algunos autores mencionan que se debe considerar la buena absorción gastrointestinal (GIA) y la permeación de la barrera hematoencefálica (BBB) (Daina y Zoete, 2016). Por esta razón, después de filtrar los 554 metabolitos, se usó una gráfica de huevo hervido (Boiled-egg) para ilustrar la cantidad de moléculas que pueden cruzar cada barrera (Figura 13). En este gráfico, cada punto representa un compuesto afectado por su valor de lipofilicidad (WLOGP) y la polaridad superficial (tPSA), donde el 92,6% (513) representa aquellos moléculas que pueden atravesar la membrana intestinal abarcando toda el área de la clara, por sí solo, el área de la yema representa el 87% (482) de metabolitos que pueden pasar a través de la BBB, en cambio el reconocimiento de posibles sustratos de la glicoproteína P (P-gp) se distinguen por PGP- y PGP+. Esto ultimo representa la afinidad que pueden tener las moléculas por la P-gp que es un transportador activo de una gran variedad de fármacos fuera de las células (D. Li *et al.*, 2014).

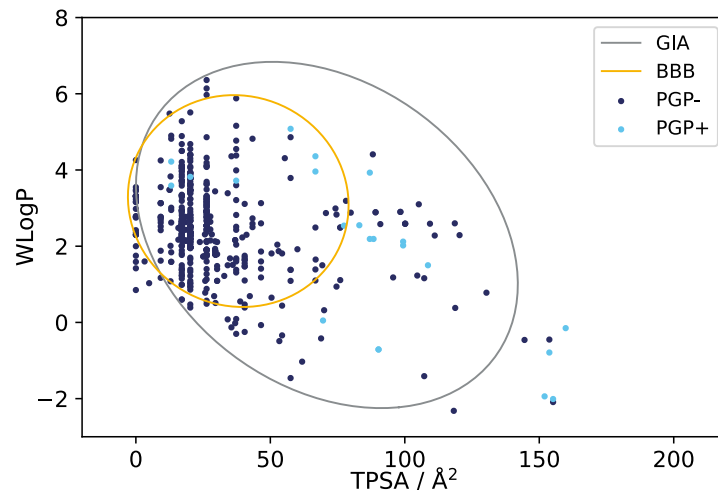


Figura 13 . Distribución gráfica de 554 metabolitos de plantas andinas, utilizando el modelo de predicción de permeación intestinal y cerebral. Cada punto representado en el gráfico corresponde a un compuesto fitoquímico distinguido por azul y celeste, que indica afinidad negativa o positiva por la glicoproteína P (P-gp). Los puntos dentro del círculos gris representan metabolitos que exhiben una alta absorción gastrointestinal (GIA) ($n = 513$), y el área del círculo naranja representa a los metabolitos que se prevé que tengan una buena permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB) ($n = 482$).

En el Perú la riqueza y la variedad de plantas medicinales es muy diversa, muchas de ellas pueden albergar una gran cantidad de metabolitos interesantes y útiles. Sin embargo la información detallada de sus componentes activos es muy limitada, el cual representa un gran territorio sin explorar para la medicina moderna. Las plantas seleccionadas en este estudio han demostrado ser muy valiosas en el tratamiento de enfermedades respiratorias por lo que hemos filtrado 554 metabolitos únicos basandonos en características bioquímicas que deberían tener los fármacos, por lo que cada uno de estos metabolitos presenta un gran potencial para el tratamiento de otras enfermedades respiratorias.

4.1.2 Proteína Spike

La proteína S es un homotrímero en el que cada cadena consta de ~ 1146 aa (Figura 14) con un total de 53241 átomos y además de tener una masa molecular de 440,39 kDa es una estructura completamente glicosilada, con 22 glicanos unidos a los residuos de Asparagina (Asn[N]) (Anexo 4.). La estructura completa están conectados entre sí gracias a sus

enlaces disulfuro (C15-C136, C131-C166, C291-C301, C336-C361, C379-C432, C391-C525 C538-C590, C617-C649, C662-C671, C738-C760, C743-C749, C1032-C1043 y C1082-C112) que mantiene estable a toda la proteína (E. P. Zhang *et al.*, 2022).

En cuanto al sitio alostérico, esta se ubica debajo del dominio RBD y arriba de la subunidad S2, que involucra a los residuos F329, T333, C361, D389, A520, A522, K528, K529 y Q564 (Figura 14B), como menciona Fallon *et al.*, 2021, el cual es un espacio que actúa como una bisagra en la conformación abierta de la proteína S. En un artículos similares (Di Paola *et al.*, 2020; Raghuvamsi *et al.*, 2021; Tan *et al.*, 2022) indican que estos sitios alostéricos funcionan como moduladores del reconocimiento de antígenos y estabilización del dominio RBD.

Asimismo, luego de la construcción estructural de las variantes Delta y Ómicron, se pudieron ubicar mutaciones correspondientes a sus estructuras, las cuales se pueden ver en detalle en los (Figura 14C y D, Anexo 5.). Del cual se encontraron algunas mutaciones alrededor del sitio alostérico, la mutación más cercana a este sitio en la variante Delta fue D614G, que corresponde a una de las primeras mutaciones y se asoció con altas tasas de infección (Plante *et al.*, 2021; L. Zhang *et al.*, 2020), por otro lado la mutación más cercana al sitio alosterico en la variante Ómicron fue T547K, que está relacionado con la apertura del dominio RBD y resistencia vacunal (VanBlargan *et al.*, 2022). Colectivamente, muchas de estas mutaciones se han estudiado ampliamente y se conoce de algunas que promueven cambios en la estabilidad estructural (Meng *et al.*, 2021; Shiehzadegan *et al.*, 2021; Thomson *et al.*, 2021; Vargas-Herrera *et al.*, 2022; Walker *et al.*, 2021; C. Wang *et al.*, 2021). Sin embargo, a pesar de la mayor diversidad mutacional de la variante Ómicron, el análisis de superposición estructural reveló una gran similitud estructural de las tres proteínas con un RMSD promedio de 1Å en todos los átomos.

Posteriormente, el análisis de las interacciones electrostáticas de los sitios alostéricos (denominado potencial electrostático de Poisson-Boltzmann) demostró cómo cada

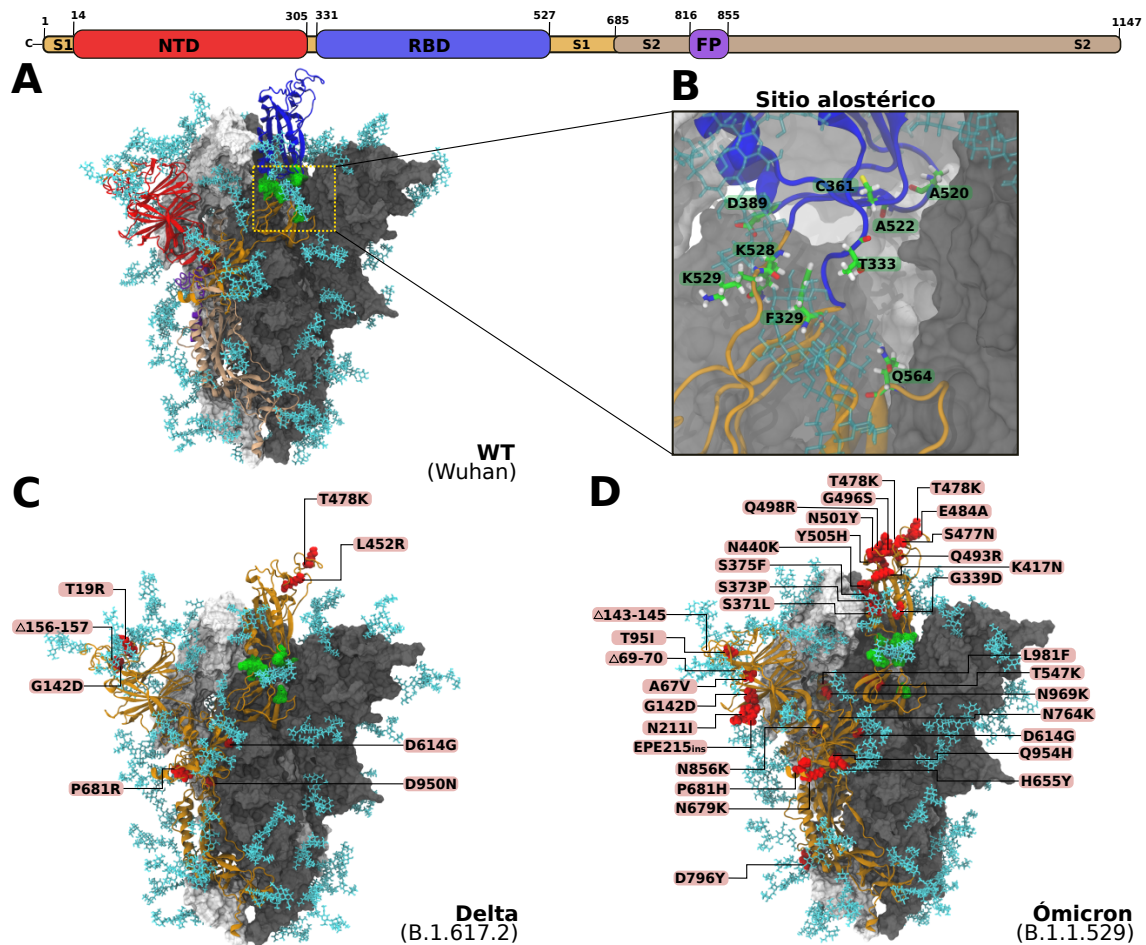


Figura 14 . Estructura tridimensional de la proteína Spike y representación del sitio alosterico. La cadena A se muestra mediante un diagrama en cartoon de color naranja y las cadenas B y C están representadas en un diagrama de superficie con colores gris y blanco, respectivamente. Este diagrama también muestra la glicosilación de todo el homotrímero, representado en color celeste. A) muestra la estructura de la variante de tipo salvaje, que no ha sido alterada desde su descubrimiento en la naturaleza. C) representa la variante Delta, con 8 mutaciones es representativa. D) representa la variante Ómicron, con 32 mutaciones y en B) se representa el sitio alosterico

variante tiene una carga diferente debido a la polaridad de la superficie del sitio alostérico. Como se muestra en la Figura 15, en la variante WT, los residuos P330 y Q564 tienen carga positiva, mientras que los residuos N331, T333 y C391 tienen carga neutra y los residuos P330 y Q564 tienen carga positiva. Sin embargo, al observar los sitios alostéricos de las variantes Delta y Ómicron, tienen distintos cambios de polaridad negativa en los residuos N331, P330 y C391, mientras que por otro lado, se mantiene una polaridad positiva en el residuo de Q564. Aunque este cambio de polaridad es apenas perceptible

en las variantes Delta y Ómicron, estas afectarían el acceso del ligando al sitio alostérico.

Comúnmente esta variabilidad de polaridad se ve afectado por las mutaciones que puedan tener cada una de las variantes, una de ellas es la mutación D614G del cual se ah reportado que debilita el comportamiento alostérico al rededor del RBD (Oliveira *et al.*, 2022), como se demuestra por el análisis electrostático, un claro ejemplo de como mutaciones en distintos sitios de la proteína provocan un cambio global a nivel de carga electrostática, afectando no solo la comunicación alostérica sino la evación de tratamien- tos vacúnales tal y como sucede con la variante Ómicron producto de sus 32 mutaciones (G. Verkhivker *et al.*, 2022).

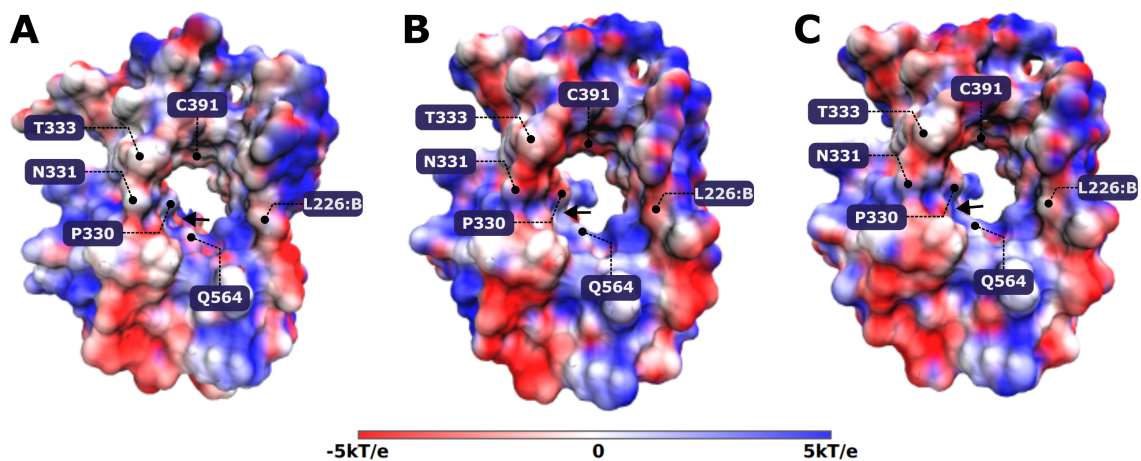


Figura 15 . Potencial electrostático de Poisson-Boltzmann mapeado en la superficie molecular del sitio alostérico de la proteína S. La región azul de la barra indica que posee una carga positiva. Por el contrario, el área roja indica una carga negativa. A) superficie alostérica de WT. B) superficie alostérica de Delta y C) superficie alostérica de Ómicron.

Esta proteína S, esencial en el proceso de infección del SARS-CoV-2, representa un campo de estudio fascinante debido a su rol crítico y su potencial como objetivo terapéutico. Su sitio alostérico, es intrigante, ya que interactúa con diversos residuos funcionales, cruciales para la apertura de la subunidad 1 y en el acoplamiento de una unidad glicosilada. Resulta interesante que estas interacciones puedan verse afectadas por mutaciones presentes en algunas variantes del virus, lo que conduce a cambios en la polaridad de la superficie del sitio alostérico. Estos nos proporciona una visión mas sólida para

los siguientes ensayos, y abren el paso para el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas contra el SARS-CoV-2.

4.2 COMPUESTOS BOTÁNICOS (METABOLITOS SECUNDARIOS) FILTRADOS POR SU ENERGÍA DE INTERACCIÓN

Tras el cribado virtual o Virtual Screening, la biblioteca de 554 metabolitos exhibieron energías de interacción que oscilaron entre $\sim -2 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ y $\sim -8 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ en las tres variantes de Spike, donde la mayor proporción de metabolitos tuvieron una puntuación de $\sim -5 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, lo que sugiere que la mayoría de los metabolitos analizados tienen cierta afinidad por el sitio alostérico de la proteína S, esto puede ser en parte al tamaño de las moléculas ya que la mayoría es en promedio pequeña. A partir de ello, se seleccionaron 50 metabolitos cuyas energías de interacción (ΔG), se encuentran en un rango de de -6 a -8 kcal.mol^{-1} (Figura 16A). Además, el análisis estadístico de Kolmogorov-Smirnov (KS) ($p \leq 0.05$) indicó con una probabilidad de error inferior al 0,001 %, que los datos de interacción para cada ligando asociado con la variante no seguían una distribución normal (Figura 16B) Como resultado, el análisis de Kruskal-Wallis (KW) mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de variantes ($p = 1,22e^{-20}$) (Figura 16C).

Se puede observar que todos los metabolitos presentaron una afinidad considerable por las tres variantes de la proteína S, como lo demuestran las energías de interacción negativas, de esto importante notar que, aunque hay variaciones menores en la energía de interacción entre las variantes y los metabolitos, todos los metabolitos seleccionados se encuentran en el rango de alta afinidad. En general, estos resultados sugieren que los metabolitos estudiados podrían tener un papel potencial en la interacción con la proteína S del SARS-CoV-2, pero al mismo tiempo hay que tener en cuenta que son moléculas pequeñas las usadas en este estudio, lo cual podría influir en su interacción con el sitio alosterico.

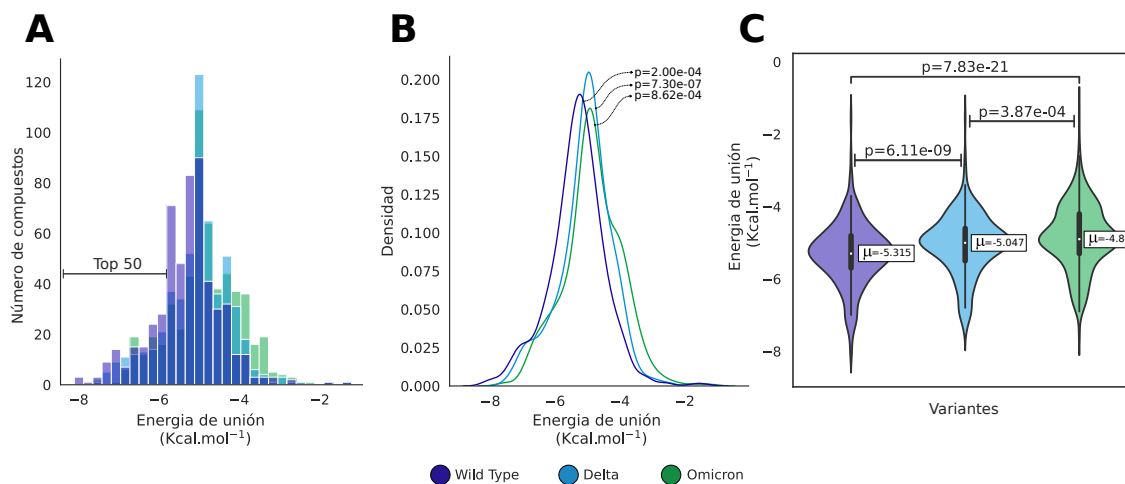


Figura 16 . Análisis de interacción energética de la proteína spike frente a los metabolitos de plantas andinas. A) Muestra el número de ligandos por energía de afinidad (ΔG). B) La prueba de Kolmogorov-Smirnov muestra que los resultados de afinidad energética no se distribuyen normalmente en cada variante. los resultados de interacción en cada variante. C) Diagrama de violín que indica la distribución, media y los extremos energéticos de interacción para cada variante. Además, se incluye la Prueba de Dunn's, una prueba posterior de Kruskal-Wallis, que indica la diferencia significativa entre las tres variantes.

4.3 SELECCIÓN DE LAS MEJORES POSES DE INTERACCIÓN

Los 50 metabolitos filtrados por el método de Virtual Screening, se procesaron nuevamente a través de un nuevo análisis de acoplamiento molecular. A partir de este análisis, se obtuvieron 3 mejores metabolitos con energías de interacción más favorables, como se muestra en la (Tabla 6). En primera instancia, destaca la interacción del ligando CID_6441280, que representa al ácido 5-p-cumaroilquínico, compuesto hallado en *Prunus serotina* “capulín, capul” (Brozdowski *et al.*, 2021; Guzmán *et al.*, 2020). Este compuesto, ah demostrado tener la interacción más fuerte en las variantes WT y Delta, con energías de $-7,28$ y $-7,51$ $kcal.mol^{-1}$, respectivamente. La formación de puentes de hidrógeno son muy similares a diferencia de L390 que solo está presente en la variante WT, a la vez que comparten los mismos residuos hidrófobos, incluyendo la interacción de Sal con el residuo K528 (Figura 17A y D).

El segundo puntaje de energía más alto registró el ligando CID_91753726 que representa a salviadienol, que es una molécula que ah sido reportado en *Erodium cicutarium*

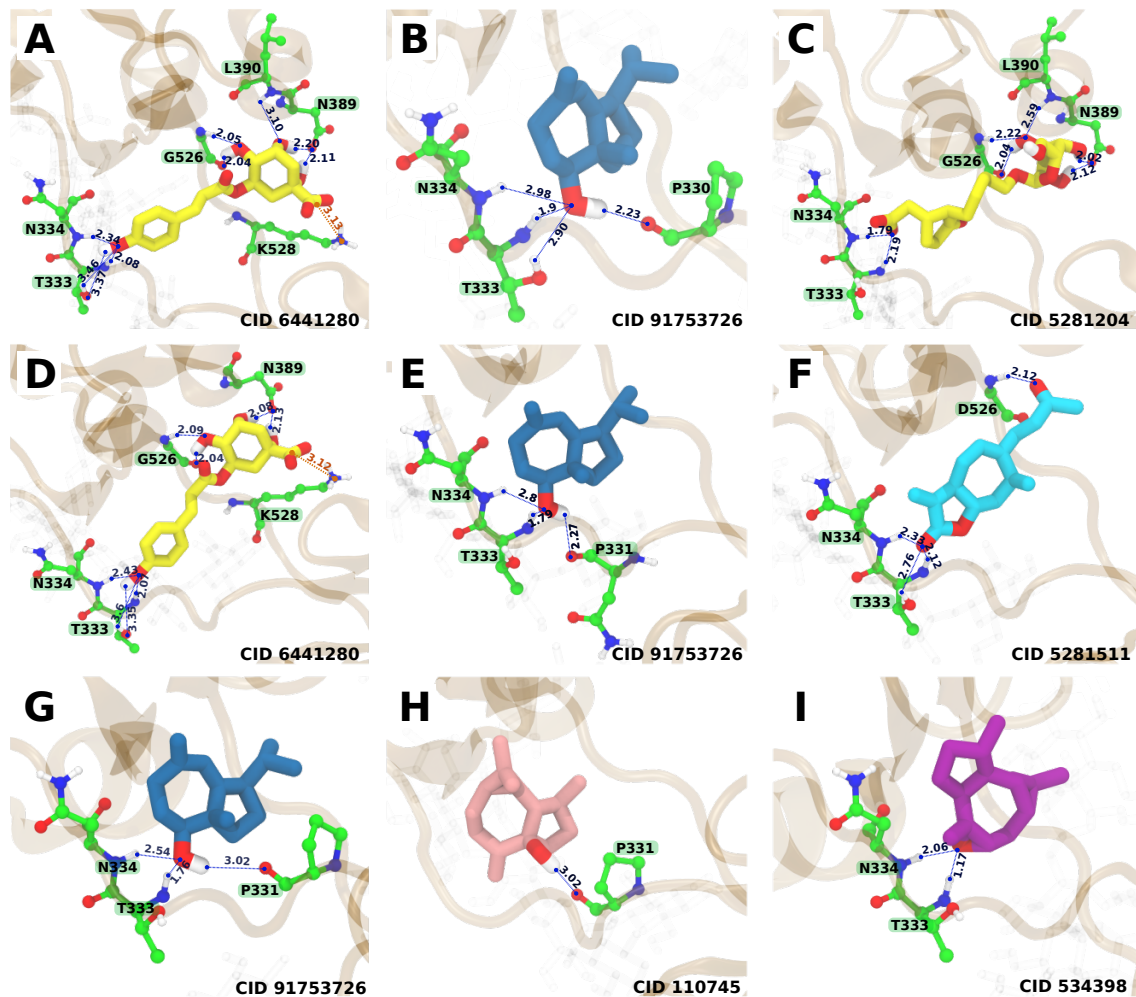


Figura 17. Reconocimiento molecular de los 3 mejores metabolitos sobre el sitio alosterico de las variantes WT, Delta y Ómicron. Se muestran las interacciones proteína-ligando después de la validación del acoplamiento molecular, donde cada ligando se muestra en un color diferente según la cadena de carbonos, de la misma manera que los residuos están coloreados de verde. Los átomos de hidrógeno, oxígeno y nitrógeno son de color blanco, azul y rojo, respectivamente.

“auja auja, aspadilla ó alfarelillo” (Radulović *et al.*, 2009; Tello-Ceron *et al.*, 2019). Este fue coincidente en las tres variantes de la proteína S, cuyo valor de interacción más alto se determinó para la variante WT con $-7,11 \text{ kcal.mol}^{-1}$ de energía. En cambio en la variante Ómicron se obtuvo el valor de energía más bajo con $-6,73 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (tabla 6). A Raíz de esas energías de unión y tras el análisis de interacción de puentes de hidrógeno en las tres variantes, destacan los residuos T333 y N334, tienen una influencia significativa en el valor energético de cada variante.

Tabla 6. Interacciones de los 3 mejores metabolitos en las variantes WT, Delta y Ómicron.

Variante	Compuesto botánico / Codigo PubChem	ΔG	Kd	Puente de Hidrógeno			Interacción Hidrófoba	Otras interacciones									
				Donador	Puente de Hidrógeno	Aceptor	Distancia	Residuos	Tipo	Residuo	Distancia						
Tipo Salvaje	5-p-coumaroylquinic acid CID_6441280	-7.28	4408.66	Thr333	NH-O	O24	2.08	Phe329, Ile332, Val362 y Lys528	Puente de Sal	Lys528	3.13						
				Thr333	OH-O	O24	3.46										
				O24	OH-O	Thr333	3.37										
				Asn334	NH-O	O24	2.34										
				O21	OH-O	Asp389	2.11										
				O20	OH-O	Asp389	2.2										
				Leu390	NH-O	O20	3.1										
				Gly526	NH-O	O19	2.05										
				O19	OH-O	Gly526	2.04										
				Salviadienol CID_91753726	-7.11	5879.91	O16					OH-O	Pro330	2.23	Phe329, Ile332, Asn334 y Val362		
Thr333	NH-O	O16	1.9														
Thr333	OH-O	O16	2.9														
Asn334	NH-O	O16	2.98														
tuberonic acid glucoside CID_5281204	-6.9	8391.93	Thr333	NH-O	O26	2.19	Phe329, Pro330, Ile332 y Val362										
			Asn334	NH-O	O26	1.79											
			O23	OH-O	Asp389	2.02											
			O24	OH-O	Asp389	2.12											
			Leu390	NH-O	O22	2.59											
			Gly526	NH-O	O22	2.22											
			O22	OH-O	Gly526	2.04											
5-p-coumaroylquinic acid CID_6441280	-7.51	2986.08	Thr333	NH-O	O24	2.07	Phe329, Ile332, Val362 y Lys528	Puente de Sal	Lys528	3.12							
			Thr333	OH-O	O24	3.60											
			O24	OH-O	Thr333	3.35											
			Asn334	NH-O	O24	2.43											
			O21	OH-O	Asp389	2.08											
			O20	OH-O	Asp389	2.13											
			Gly526	NH-O	O19	2.09											
			O19	OH-O	Gly526	2.04											
			Salviadienol CID_91753726	-7.07	6292.13	O16					OH-O	Asn331	2.27	Phe329, Ile332, Asn334 y Val362			
						Thr333					NH-O	O16	1.79				
Asn334	NH-O	O16				2.8											
Xanthatin CID_5281511	-6.93	7976.12	Thr333	NH-O	O16	2.12	Phe329, Pro330, Ile332, Asn334 y Val362										
			Thr333	OH-O	O16	2.76											
			Asn334	NH-O	O16	2.33											
			Gly526	NH-O	O18	2.12											
Salviadienol CID_91753726	-6.73	11192.48	O16	OH-O	Pro330	3.02	Phe329, Ile332, Asn334 y Val362										
			Thr333	NH-O	O16	1.76											
			Asn334	NH-O	O16	2.54											
Palustrol / CID_110745	-6.68	12181.76	O16	OH-O	Pro330	2.16	Phe329, Ile332, Asn334 y Val362										
			Thr333	NH-O	O16	1.77											
Isoaromadendrene epoxide CID_534398	-6.67	12389.87	Thr333	NH-O	O16	1.77	Phe329, Ile332 y Val362										
			Asn334	NH-O	O16	2.06											

Nota: ΔG sus unidades se encuentran en $kcal.mol^{-1}$, K_d representa a sus unidades en μM y las distancias están en Å

Este ultimo filtrado de metabolitos, nos reveló los modos de unión más optimos para cinco moleculas: “ácido 5-p-cumaroilquinico, salviadienol, xantantina, Glucósido de ácido tuberónico y epóxido de isoaromadendreno”. Estos compuestos, con base en sus energías de interacción, se presentan como potenciales candidatos para interferir con la función alostérica de la proteína S en las variantes WT, Delta y Ómicron del virus SARS-CoV-2. Sin embargo, antes de su consideración para ensayos experimentales, aún se debe analizar la estabilidad que estos ligandos podrían tener en el sitio de unión.



Estos metabolitos destacan por sus interacciones con residuos clave como el T333, que experimenta un cambio dihedral junto con los residuos I332 y P527 para que el dominio RBD pase a su conformación abierta (Fallon *et al.*, 2021). Además, el residuo N334, que se mantiene conservado en otras variantes, interactúa con algunos anticuerpos monoclonales como el S309, además de formar un enlace con un glucósido (G. M. Verkhivker y Di Paola, 2021; Y. Zhang *et al.*, 2021).

Contrastando con muchos trabajos anteriores centrados en la identificación de compuestos vegetales dirigidos al sitio activo de la proteína S, como el RBM, y que normalmente se asocian con la unión a otras proteínas (Herrera y Panchi, 2020; van Breemen *et al.*, 2022; Yepes-Perez *et al.*, 2021), nuestro enfoque ha estado orientado hacia un sitio alostérico. Este sitio actúa como regulador de la estabilidad estructural (Fallon *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2022; Tan *et al.*, 2022), y desde una perspectiva racional, comprender estos residuos resulta esencial para el diseño de futuros fármacos que interactúen con la proteína S o que inhiban la conformación de unión a la membrana.

Los resultados de este ensayo sugieren que los metabolitos derivados de plantas peruanas, pueden tener un potencial significativo como inhibidores de la proteína S del SARS-CoV-2, por lo que podrían llegar a ser candidatos prometedores para el desarrollo de nuevos medicamentos antivirales.

4.4 SIMULACIÓN DE DINÁMICA MOLECULAR DEL COMPLEJO PROTEÍNA-LIGANDO

4.4.1 Estabilidad

Para empezar, la estabilidad de las proteínas es determinada por las fuerzas que mantienen la conformación particular de una proteína el cual es determinante en su funcionalidad, la perturbación de esa estabilidad, puede provocar una mala conformación o conducir a la degradación de la misma (Pikkemaat *et al.*, 2002). Por lo tanto, el ensayo



de dinámica molecular mediante el análisis de RMSD, que mide el grado de variación conformacional de los carbonos alfa ($C\alpha$) desde su estado inicial hasta el final de la simulación. Se puede observar que en las variantes WT, Delta y Ómicron esta inicia con una desviación de 0 Å y se estabiliza entre 4 – 6 Å después de 50 *ns*, el cual es un indicio de una correcta equilibración de los sistemas, resultado que fue similar a la obtenida por Rath y Kumar, 2020 que obtiene un sistema equilibrado a los 50 *ns* de simulación con un RMSD de ~ 6 Å. Para ello, en el complejo WT-salviadienol, se observa que a partir del nanosegundo 50 muestra un incremento en la RMSD que se mantiene ~ 6 Å hasta el final de la simulación, esto puede ser un indicio de un ligero cambio conformacional del dominio RBD, tal y como se muestra en la gráfica 2D-RMSD, que nos permite comparar la convergencia conformacional de su trayectoria a través de los carbono alfa del sistema, este análisis revela la formación 3 grupos conformacionales, sin embargo, el modelo converge a un único grupo de ~ 2 Å al rededor de los últimos 60 *ns* (Figura 18D). Por su parte, el ligando (salviadienol) mantiene fluctuaciones de RMSD entre 1 – 2 Å durante toda la simulación, y su conformación más estable está entre 120 – 200 *ns* (Figura 18A).

En el complejo Delta-salviadienol, se demostró un aumento de RMSD de 6 – 7 Å desde 50 *ns* hasta el final de la simulación (Figura 18B), por lo tanto, el análisis 2D-RMSD indicó la presencia de cambios conformacionales; sin embargo, solo se observó el RMSD de ~ 3 Å durante los últimos 175 *ns* (Figura 18E). Mientras tanto, el ligando salviadienol mantiene la fluctuación de RMSD entre 1 – 2 Å hasta el final de la simulación (Figura 18B). Por otro lado, las mediciones del RMSD en el complejo Ómicron-salviadienol muestran que a partir de 50 *ns*, el RMSD sigue fluctuando entre 5 – 6 Å hasta el final de la simulación, donde el punto más bajo es ~ 130 *ns* y su punto más alto en ~ 235 *ns*. Además, el análisis 2D-RMSD reveló modificaciones estructurales en los primeros 25 *ns*, pero ~ 3 Å permanece para el resto de la simulación (Figura 18F), el cual es un indicio clave de que la estructura Ómicron es menos estable frente al ligando salviadienol. por su parte este ligando mantiene un RMSD de ~ 2 Å hasta 200 *ns*, luego

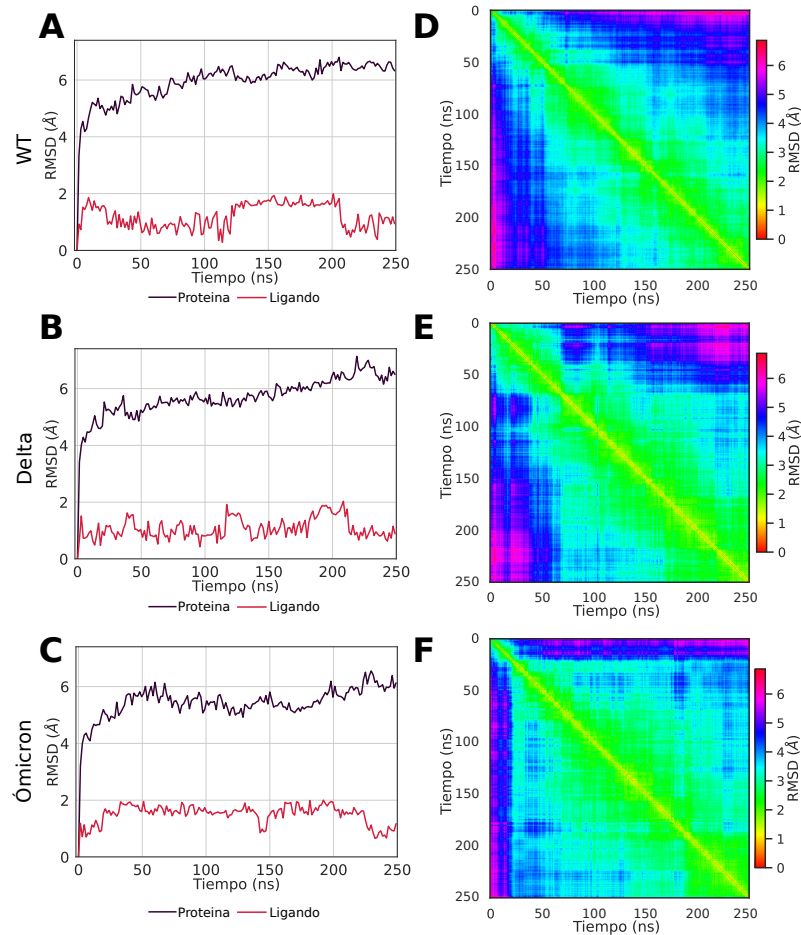


Figura 18 . Desviación cuadrática media (RMSD) en la proteína Spike de WT y en variantes Delta y Ómicron. A) Comparación de cambios estructurales en la glicoproteína y el ligando a lo largo de los 250 ns. B) 2D-RMSD de las glicoproteínas S unidas al ligando.

muestra que el RMSD cae hacia el final de la simulación (Figura 18C).

Los resultados de RMSD indican cierta estabilidad en los complejos de las variantes WT y Delta, lo que sugiere cierta afinidad del ligando por la proteína. En cambio, en el complejo proteico de la variante Ómicron se observó mayor fluctuación a nivel de proteína y ligando, lo que sugiere una menor afinidad del ligando por la proteína. Por otro lado, el análisis de las conformaciones (2D-RMSD) no revela cambios significativos en los tres complejos proteicos durante la simulación. Trabajos similares sobre el análisis de la dinámica molecular de las proteína S (Bhattarai *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2021; Socher *et al.*, 2022) muestra cambios estructurales importantes como la apertura o cierre del RBD, en tiempos de simulación más prolongados. aunque en este trabajo los tiempos de simula-

ción fueron relativamente largos, no fue suficiente para identificar cambios estructurales importantes.

4.4.2 Flexibilidad

Seguidamente, la evaluación de los cambios en la rigidez y flexibilidad de los complejos proteicos, se realizó a través del análisis RMSF de los residuos tomando como referencia los carbonos alfa de las estructuras proteicas. En el que se observa una marcada conservación de los picos de fluctuación en las tres variantes. No obstante, los niveles de fluctuación son un poco diferentes. Presentando en primer lugar a las las variantes WT y Delta cuyas curvas de fluctuación son muy similares estando al rededor de los 20 Å (Figura 19A y B). mostrando así una ligera flexibilidad en la parte superficial de los dominios RBD y NTD (Figura 20A). Por su parte, la variante Delta refleja una flexibilidad mas baja en el dominio RBD demostrando mejor estabilidad en complejo con “salviadienol” además de mostrar una fluctuación mas baja al rededor del sitio alosterico(Figura 20B), en comparación con la variante WT, que demostró ser un poco más flexible en los dominios funcionales de la proteína.

Por otro lado, en la variante Ómicron, se observa fluctuaciones significativamente mayores en comparación a las variantes WT y Delta, estando al rededor de los 30 Å (Figura 19C). tal y como se refleja en su estructura tridimensional, donde las zonas mas flexibles son los dominios funcionales de la proteína (RBD y NTD)(Figura 20C). y a diferencia de WT y Delta, en esta, se observa una fluctuación media cerca al sitio alosterico de la proteína, lo que indicaría un bajo efecto del ligando sobre esa superficie.

Por lo general, estos dominios son las regiones más flanqueables (Parks y Smith, 2020; Yan *et al.*, 2022; J. Zhang *et al.*, 2021) en el diseño de fármacos o vacunas, pero al mismo tiempo son las regiones más mutadas en toda la estructura de la proteína, lo que le permite evadir el reconocimiento por fármacos o vacunas. Además, los extremos

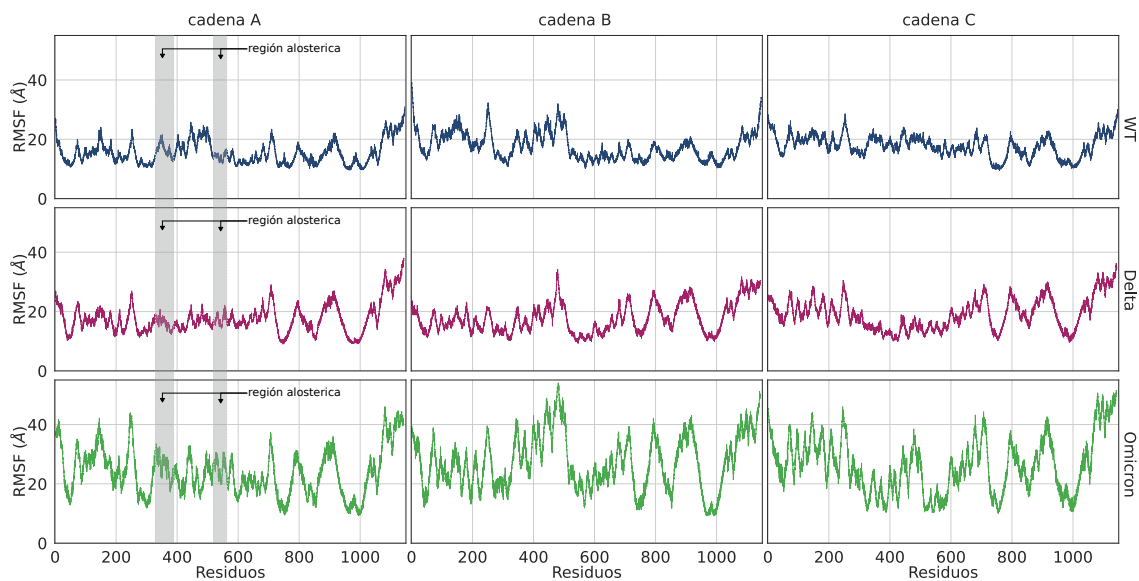


Figura 19 . Fluctuación cuadrática media (RMSF) de las variantes WT, Delta y Ómicron. Se muestra los cambios de rigidez y flexibilidad a nivel de residuos

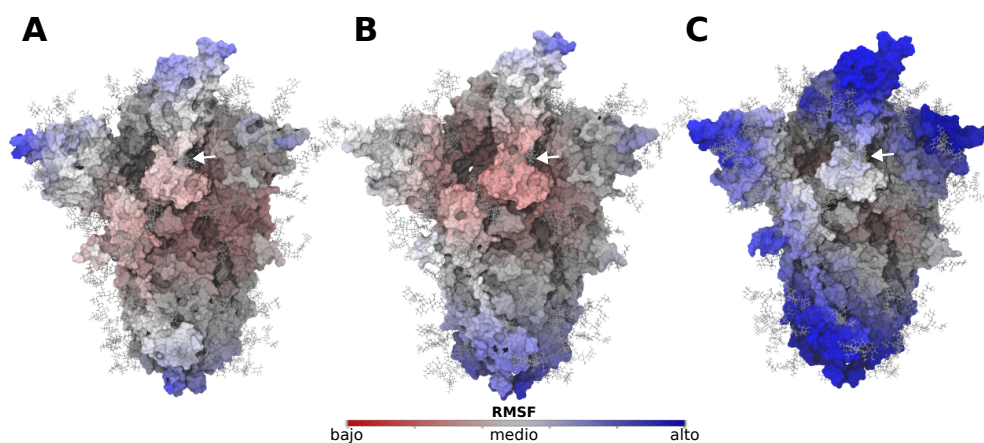


Figura 20 . Representación de RMSF en la estructura 3D de la glicoproteína Spike. Los sitios alostéricos se muestran con flechas blancas y la flexibilidad se indica mediante una escala de colores (de rojo a azul) que se correlaciona con las fluctuaciones observadas durante las simulaciones a 250 ns. A) WT B) Delta. C) Omicrón.

de la superficie de estas regiones consisten en bucles o loops, lo que explica por qué estas regiones son más flexibles que el resto de la estructura de la proteína. Por otro lado, la diferencia de flexibilidad entre las tres variantes podría ser efecto de sus mutaciones, como D614G (Plante *et al.*, 2021) que es una mutación que ayuda estabilizar y promover la apertura del dominio RBD (Q. Wang *et al.*, 2021).

4.4.3 Numero de contactos y simulación

Una consideración crucial durante las simulaciones de dinámica molecular del ligando en un sitio de unión específico es la cantidad y el tipo de enlaces formados. Estos factores determinarán la estabilidad estructural del ligando en relación con la estructura proteica (Majewski *et al.*, 2019). Así, durante las simulaciones, un ligando, al experimentar el movimiento interno, adopta diferentes conformaciones dependiendo del campo de energía vibracional del entorno. Esto le permite interactuar con los residuos en torno a su sitio de unión (Hanoian *et al.*, 2015). Esta observación nos guía a determinar cuantitativamente el número de contactos entre el ligando y el sitio alostérico de la glicoproteína durante el periodo de simulación (Figura 21).

En estos resultados, se aprecian claras diferencias entre las tres variantes. La variante WT muestra un número de contactos, oscilando entre 50 y 200, superior al de las demás variantes desde el inicio hasta el final de la trayectoria de simulación. Esto refleja la aparente estabilidad del ligando en su sitio alostérico, como se muestra en la Figura 22A. Por otro lado, la variante Delta presenta menos contactos, variando entre 0 y 100, con el sitio alostérico a lo largo de la simulación, según se muestra en la Figura 21B. A pesar de que el número de contactos tiende a disminuir gradualmente, el ligando permanece acoplado al sitio alostérico durante toda la simulación, tal como se puede apreciar en la Figura 22B. Por el contrario, en la variante Ómicron, el número de contactos, que varía entre 0 y 120, se mantiene hasta aproximadamente ~ 170 ns, tras lo cual el número de contactos se reduce a cero (Figura 21C). Esto sucede debido al desplazamiento del ligando del sitio alostérico al dominio RBD de la cadena C, como se puede observar en la Figura 22C.

Salviadienol ha sido elegido como el principal ligando para este estudio debido a su previa identificación como una molécula que posee la capacidad de interactuar con la estructura alosterica de la proteína S del SARS-CoV-2. Sin embargo, su comportamiento

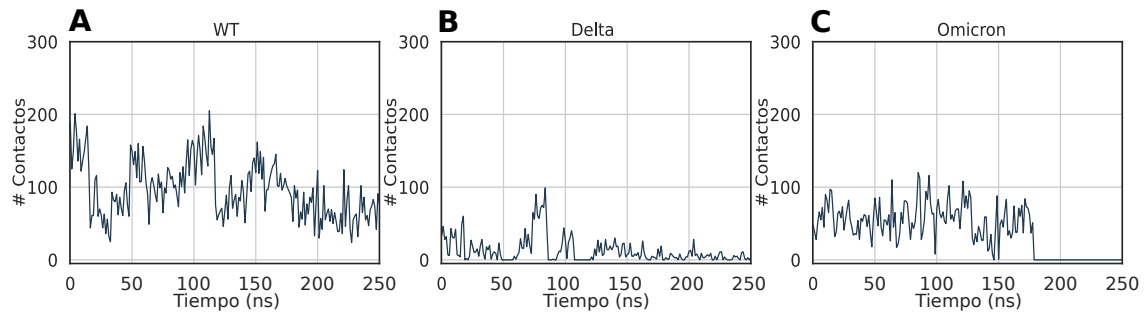


Figura 21 . Variación del número de contactos entre el ligando y el sitio alostérico de las glicoproteínas spike de WT, Delta y Ómicron. Se observa la evolución del número de contactos del ligando (salviadienol) con los residuos del sitio alostérico a lo largo del tiempo de simulación expresado en fotogramas.

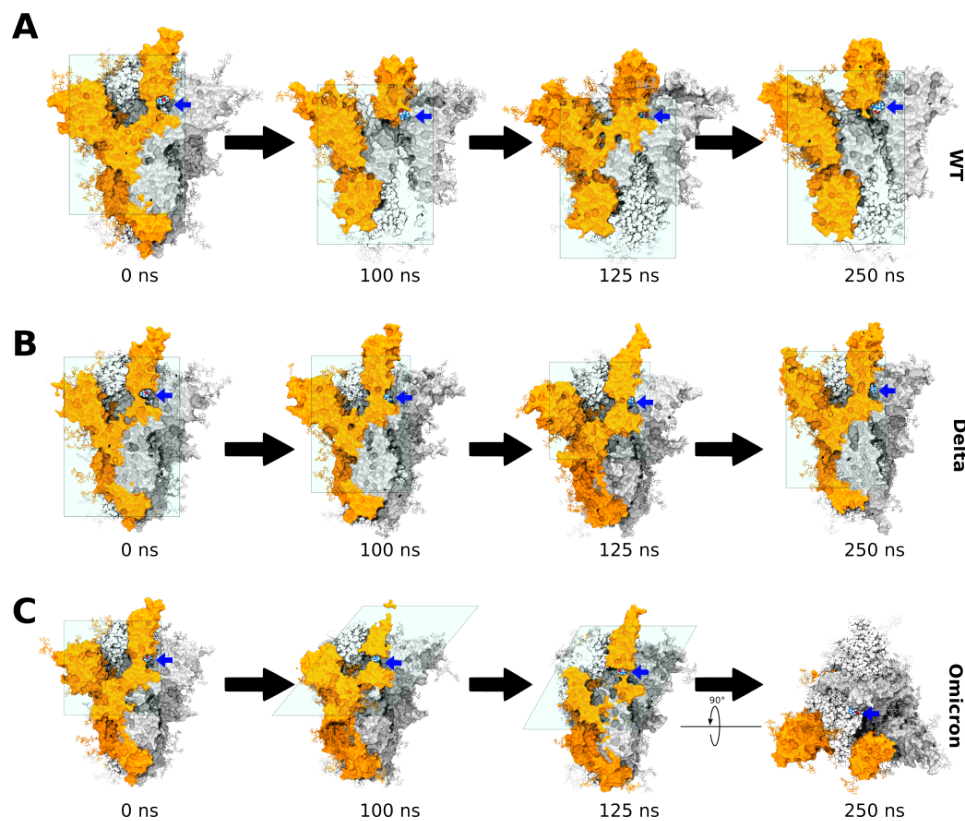


Figura 22 . Representación tridimensional de los 250 ns de simulación de la glicoproteína Spike con salviadienol. Se muestra la cadena A coloreado de naranja con la interacción del ligando coloreado de celeste, cuya posición está indicada por la flecha azul, además de la sección transversal representada por el cuadro transparente para observar la posición del ligando.

difiere notablemente entre las 3 variantes de este trabajo. En las variantes WT y Delta, el salviadienol demuestra un mayor grado de afinidad y estabilidad, posiblemente debido a las características conformacionales y la estabilidad de estas variantes. En comparación, la variante Ómicron presenta un nivel de flexibilidad más alto y una estabilidad reducida



en la presencia del salviadienol, lo cual sugiere que las mutaciones presentes en Ómicron podrían alterar el sitio alostérico, y de esta manera, reducir la afinidad del ligando.

Por otro lado, es crucial tener en cuenta que los resultados de la dinámica molecular son una aproximación teórica de la realidad bioquímica. Dado que los sistemas biológicos son inherentemente complejos y dinámicos, los resultados de las simulaciones deben interpretarse siempre en el contexto de sus limitaciones. Los trabajos futuros podrían incluir la simulación de otros ligandos para comparar su eficacia frente a diferentes variantes del virus, además de extender el tiempo de simulación a más de 600 ns, tal como mencionan otros trabajos, esto con el fin de observar mayores cambios conformacionales.



V. CONCLUSIONES

- Este estudio ha generado una valiosa base de datos de metabolitos secundarios derivados de plantas medicinales andinas. Las moléculas de esta base de datos se destacan por su notable solubilidad y permeabilidad, lo que los convierte en potenciales candidatos para la generación de fármacos. Este recurso resalta el enorme potencial farmacéutico que yace en la biodiversidad de los Andes.
- Mediante la técnica de virtual screening, hemos identificado 50 metabolitos con muy buenas energías de interacción en el sitio alostérico de la proteína Spike. Las energías varían entre -6 kcal.mol^{-1} y -8 kcal.mol^{-1} , destacando a estos metabolitos como posibles y potentes inhibidores de la proteína.
- Nuestro enfoque de acoplamiento molecular nos ha permitido identificar de manera más precisa dos compuestos prometedores: el “ácido 5-p-cumaroilquínico” y “salviadienol”, provenientes de *Prunus serotina* y *Erodium cicutarium* respectivamente. Estos se unen de manera óptima al sitio alostérico de la proteína Spike a través de puentes de hidrógeno con los residuos T333 y N334, cruciales para la función de la proteína.
- A través del estudio de la dinámica molecular, hemos confirmado que los complejos formados por el salviadienol y las variantes WT y Delta de la proteína Spike presentan una notable estabilidad. Sin embargo, la variante Ómicron muestra una mayor flexibilidad funcional que resulta en la pérdida del ligando. Este comportamiento contrasta fuertemente con lo observado en las variantes WT y Delta, donde el ligando permanece firmemente acoplado al sitio alostérico.



VI. RECOMENDACIONES

- Recomendamos expandir la base de datos actual de metabolitos derivados de plantas andinas, incorporando los recursos disponibles en la costa y la selva peruanas. Adicionalmente, se podrían aprovechar las modernas técnicas de reconstrucción de metabolomas a partir de plantas andinas cuyos genomas estén completamente secuenciados. Esta diversificación ampliaría el espectro de compuestos potencialmente útiles, maximizando así las posibilidades de descubrimientos farmacológicos.
- En vista del constante surgimiento de nuevas variantes de SARS-CoV-2, instamos a efectuar ensayos de virtual screening en los sitios alostéricos de la proteína Spike de dichas variantes. Esta anticipación nos permitirá mantenernos a la vanguardia en la identificación de potenciales fármacos frente a las nuevas mutaciones del virus.
- Consideramos valioso incorporar métodos de docking molecular flexible para explorar un mayor número de espacios conformacionales. Esta adición permitirá una evaluación más completa de las interacciones entre los ligandos y los receptores, mejorando nuestra capacidad de predecir las interacciones moleculares más prometedoras.
- Finalmente, sugerimos extender los tiempos de simulación para observar de manera más exhaustiva los posibles cambios conformacionales en las estructuras glicoproteicas de Spike. Además, la implementación del análisis de MMPBSA podría brindar una comprensión más profunda de la energía de interacción durante la dinámica molecular. Esta herramienta permitiría identificar las interacciones clave entre el ligando y la proteína a lo largo de la simulación.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aabideen, Z. U., Mumtaz, M. W., Akhtar, M. T., Mukhtar, H., Raza, S. A., Touqeer, T., y Saari, N. (2020). Anti-obesity attributes; UHPLC-QTOF-MS/MS-based metabolite profiling and molecular docking insights of *Taraxacum officinale*. *Molecules*, 25(21), 4935. <https://doi.org/10.3390/molecules25214935>
- Abdel-Salam, N. A., Ghazy, N. M., Sallam, S. M., Radwan, M. M., Wanas, A. S., El-Sohly, M. A., El-Demellawy, M. A., Abdel-Rahman, N. M., Piacente, S., y She-nouda, M. L. (2018). Flavonoids of *Alcea rosea* L. and their immune stimulant, antioxidant and cytotoxic activities on hepatocellular carcinoma HepG-2 cell line. *Natural product research*, 32(6), 702-706. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1332602>
- Abdul-Fattah, S., Pal, A., Kaka, N., y Kakodkar, P. (2021). History and recent advances in coronavirus discovery. *In Silico Modeling of Drugs Against Coronaviruses*, 3-24. https://doi.org/10.1007/7653_2020_47
- Abraham, M. J., Murtola, T., Schulz, R., Páll, S., Smith, J. C., Hess, B., y Lindahl, E. (2015). GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, 1, 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001>
- Adelusi, T. I., Oyedele, A.-Q. K., Boyenle, I. D., Ogunlana, A. T., Adeyemi, R. O., Uka-chi, C. D., Idris, M. O., Olaoba, O. T., Adedotun, I. O., Kolawole, O. E., *et al.* (2022). Molecular modeling in drug discovery. *Informatics in Medicine Unlocked*, 100880. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100880>
- Adrian, M., Dubochet, J., Lepault, J., y McDowell, A. W. (1984). Cryo-electron microscopy of viruses. *Nature*, 308(5954), 32-36. <https://doi.org/10.1038/308032a0>
- Agarwal, S., y Mehrotra, R. (2016). An overview of molecular docking. *JSM chem*, 4(2), 1024-1028. https://www.researchgate.net/profile/Shweta-Agarwal-7/publication/303897563_Mini_Review_An_overview_of_Molecular_Docking/links/575b9fb108aed884620da00a/Mini-Review-An-overview-of-Molecular-Docking.pdf
- Ahmed, F. F., Reza, M. S., Sarker, M. S., Islam, M. S., Mosharaf, M. P., Hasan, S., y Mollah, M. N. H. (2022). Identification of host transcriptome-guided repurposable drugs for SARS-CoV-1 infections and their validation with SARS-CoV-2



- infections by using the integrated bioinformatics approaches. *PloS one*, 17(4), e0266124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266124>
- Al-Awwal, N., Dweik, F., Mahdi, S., El-Dweik, M., y Anderson, S. H. (2022). A Review of SARS-CoV-2 Disease (COVID-19): Pandemic in Our Time. *Pathogens*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens11030368>
- Almadiy, A. A. (2020). Chemical profile, mosquitocidal, and biochemical effects of essential oil and major components of *Dysphania ambrosioides* against *Culex quinquefasciatus* Say. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(33), 41568-41576. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10137-z>
- Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D. G., y Lightfoot, D. A. (2017). Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Plants*, 6(4), 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>
- Altincekic, N., Korn, S. M., Qureshi, N. S., Dujardin, M., Ninot-Pedrosa, M., Abele, R., Abi Saad, M. J., Alfano, C., Almeida, F. C., Alshamleh, I., *et al.* (2021). Large-scale recombinant production of the SARS-CoV-2 proteome for high-throughput and structural biology applications. *Frontiers in molecular biosciences*, 89. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.653148>
- Alvarez, R. V., Mariño-Ramírez, L., y Landsman, D. (2021). Transcriptome annotation in the cloud: complexity, best practices, and cost. *Gigascience*, 10(2), giaa163. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giaa163>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., y Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Andreani, S., Paolini, J., Costa, J., y Muselli, A. (2017). Chemical composition of essential oils of *Xanthium spinosum* L., an invasive species of Corsica. *Chemistry & Biodiversity*, 14(1), e1600148. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600148>
- Aoki, K. F., y Kanehisa, M. (2005). Using the KEGG database resource. *Current protocols in bioinformatics*, 11(1), 1-12. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0112s11>
- Arena, J. S., Omarini, A. B., Zunino, M. P., Peschiutta, M. L., Defagó, M. T., y Zygallo, J. A. (2018). Essential oils from *Dysphania ambrosioides* and *Tagetes minuta* enhance the toxicity of a conventional insecticide against *Alphitobius diaperinus*.



- Industrial Crops and Products*, 122, 190-194. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.05.077>
- Arias, B. R., y Ferrando, M. C. A. (1977). B. La quinina es un viejo fármaco que no cabe relegar al olvido. *Anales de medicina y cirugía*, 172-188. <https://www.raco.cat/index.php/AnalesMedicina/article/download/97914/152784>
- Arze, J. B. L., Collin, G., Garneau, F.-X., Jean, F.-I., y Gagnon, H. (2008). Essential oils from Bolivia. X. Asteraceae: *Gnaphalium viravira* Molina. *Natural Product Communications*, 3(3), 1934578X0800300315. <https://doi.org/10.1177/1934578X0800300315>
- Arze, J. B. L., Garneau, F.-X., Collin, G., Jean, F.-I., y Gagnon, H. (2004). Essential oils from Bolivia. I. Asteraceae: *Baccharis tricuneata* (Lf) pers. var. *ruiziana* Cuatrecasas. *Journal of Essential Oil Research*, 16(5), 429-431. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698763>
- Aznar, R., y K. Rai, D. (2020). Purification and Isolation Techniques for Enrichment of Bioactive Phytochemicals from Herbs and Spices. *Herbs, Spices and Medicinal Plants: Processing, Health Benefits and Safety*, 177-206. <https://doi.org/10.1002/9781119036685.ch7>
- Baell, J. B., y Holloway, G. A. (2010). New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. *Journal of medicinal chemistry*, 53(7), 2719-2740. <https://doi.org/10.1021/jm901137j>
- Bahramsoltani, R., Rostamiasrabadi, P., Shahpiri, Z., Marques, A. M., Rahimi, R., y Farzaei, M. H. (2018). *Aloysia citrodora* Paláu (Lemon verbena): A review of phytochemistry and pharmacology. *Journal of ethnopharmacology*, 222, 34-51. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.04.021>
- Barbosa, L. C. A., Pereira, U. A., Martinazzo, A. P., Maltha, C. R. Á., Teixeira, R. R., y Melo, E. d. C. (2008). Evaluation of the chemical composition of Brazilian commercial *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf samples. *Molecules*, 13(8), 1864-1874. <https://doi.org/10.3390/molecules13081864>
- Bárcena, M., Barnes, C. O., Beck, M., Bjorkman, P. J., Canard, B., Gao, G. F., Gao, Y., Hilgenfeld, R., Hummer, G., Patwardhan, A., et al. (2021). Structural biology in the fight against COVID-19. *Nature Structural and Molecular Biology*, 28(1), 2-8. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00630-8>



- Bardaweel, S. K., Bakchiche, B., ALSalamat, H. A., Rezzoug, M., Gherib, A., y Flamini, G. (2018). Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and Antiproliferative activities of essential oil of *Mentha spicata* L.(Lamiaceae) from Algerian Saharan atlas. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2274-x>
- Barros, L., Pereira, E., Calhelha, R. C., Dueñas, M., Carvalho, A. M., Santos-Buelga, C., y Ferreira, I. C. (2013). Bioactivity and chemical characterization in hydrophilic and lipophilic compounds of *Chenopodium ambrosioides* L. *Journal of Functional Foods*, 5(4), 1732-1740. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.07.019>
- Basu, A., Sarkar, A., y Maulik, U. (2020). Molecular docking study of potential phytochemicals and their effects on the complex of SARS-CoV2 spike protein and human ACE2. *Scientific reports*, 10(1), 1-15.
- Batish, D. R., Singh, H. P., Setia, N., Kaur, S., y Kohli, R. K. (2006a). Chemical composition and phytotoxicity of volatile essential oil from intact and fallen leaves of *Eucalyptus citriodora*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 61(7-8), 465-471. <https://doi.org/10.1515/znc-2006-7-801>
- Batish, D. R., Singh, H. P., Setia, N., Kaur, S., y Kohli, R. K. (2006b). Chemical composition and inhibitory activity of essential oil from decaying leaves of *Eucalyptus citriodora*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 61(1-2), 52-56. <https://doi.org/10.1515/znc-2006-1-210>
- Behl, T., Rocchetti, G., Chadha, S., Zengin, G., Bungau, S., Kumar, A., Mehta, V., Uddin, M. S., Khullar, G., Setia, D., *et al.* (2021). Phytochemicals from plant foods as potential source of antiviral agents: An overview. *Pharmaceuticals*, 14(4), 381. <https://doi.org/10.3390/ph14040381>
- Ben Farhat, M., Jordan, M. J., Chaouech-Hamada, R., Landoulsi, A., y Sotomayor, J. A. (2009). Variations in essential oil, phenolic compounds, and antioxidant activity of tunisian cultivated *Salvia officinalis* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(21), 10349-10356. <https://doi.org/10.1021/jf901877x>
- Benites, J., Guerrero-Castilla, A., Salas, F., Martinez, J. L., Jara-Aguilar, R., Venegas-Casanova, E. A., Suarez-Rebaza, L., Guerrero-Hurtado, J., Calderon, P. B., *et al.* (2018). Chemical composition, in vitro cytotoxic and antioxidant activities of the essential oil of Peruvian *Minthostachys mollis* Griseb. *Bol Latinoam Caribe Plant*



- Med Aromat*, 17(6), 566-574. <http://www.revistas.usach.cl/ojs/index.php/blacpma/article/view/3519>
- Bennett, R. N., y Wallsgrove, R. M. (1994). Secondary metabolites in plant defence mechanisms. *New phytologist*, 127(4), 617-633. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.1994.tb02968.x>
- Berendsen, H. J., van der Spoel, D., y van Drunen, R. (1995). GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer physics communications*, 91(1-3), 43-56. [https://doi.org/10.1016/0010-4655\(95\)00042-E](https://doi.org/10.1016/0010-4655(95)00042-E)
- Berman, H., Henrick, K., Nakamura, H., y Markley, J. L. (2007). The worldwide Protein Data Bank (wwPDB): ensuring a single, uniform archive of PDB data. *Nucleic acids research*, 35(suppl_1), D301-D303. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl971>
- Bettaieb, I., Bourgou, S., Sriti, J., Msaada, K., Limam, F., y Marzouk, B. (2011). Essential oils and fatty acids composition of Tunisian and Indian cumin (*Cuminum cyminum* L.) seeds: a comparative study. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(11), 2100-2107. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4513>
- Bezerra, J. W. A., Costa, A. R., de Freitas, M. A., Rodrigues, F. C., de Souza, M. A., da Silva, A. R. P., Dos Santos, A. T. L., Linhares, K. V., Coutinho, H. D. M., de Lima Silva, J. R., et al. (2019). Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 65, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.04.010>
- Bhattarai, N., Baral, P., Gerstman, B. S., y Chapagain, P. P. (2021). Structural and dynamical differences in the spike protein RBD in the SARS-CoV-2 variants B. 1.1.7 and B. 1.351. *The Journal of Physical Chemistry B*, 125(26), 7101-7107. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c01626>
- Bilić, V. L., Gašić, U., Milojković-Opsenica, D., Nemet, I., Rončević, S., Kosalec, I., y Rodriguez, J. V. (2020). First extensive polyphenolic profile of *Erodium cicutarium* with novel insights to elemental composition and antioxidant activity. *Chemistry & Biodiversity*, 17(9), e2000280. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000280>
- Binder, K., Horbach, J., Kob, W., Paul, W., y Varnik, F. (2004). Molecular dynamics simulations. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 16(5), S429. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/16/5/006>



- Blanco Capurro, J. I., Di Paola, M., Gamarra, M. D., Martíé, M. A., y Modenutti, C. P. (2019). An efficient use of X-ray information, homology modeling, molecular dynamics and knowledge-based docking techniques to predict protein–monosaccharide complexes. *Glycobiology*, 29(2), 124-136. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwy102>
- Borea, P. A., Varani, K., Gessi, S., Gilli, P., y Dalpiaz, A. (1998). Receptor binding thermodynamics as a tool for linking drug efficacy and affinity. *Il Farmaco*, 53(4), 249-254. [https://doi.org/10.1016/s0014-827x\(98\)00017-2](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(98)00017-2)
- Borghì, M., Fernie, A. R., Schiestl, F. P., y Bouwmeester, H. J. (2017). The sexual advantage of looking, smelling, and tasting good: the metabolic network that produces signals for pollinators. *Trends in Plant Science*, 22(4), 338-350. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2016.12.009>
- Boukhebti, H., Chaker, A. N., Belhadj, H., Sahli, F., Ramdhani, M., Laouer, H., y Harzallah, D. (2011). Chemical composition and antibacterial activity of *Mentha pulegium* L. and *Mentha spicata* L. essential oils. *Der Pharmacia Lettre*, 3(4), 267-275. <https://asset-pdf.scinapse.io/prod/2594235632/2594235632.pdf>
- Brooijmans, N., y Kuntz, I. D. (2003). Molecular recognition and docking algorithms. *Annual review of biophysics and biomolecular structure*, 32(1), 335-373. https://www.researchgate.net/profile/Natasja-Brooijmans/publication/10911821_Molecular_Recognition_and_Docking_Algorithms/links/0046352e9078212117000000/Molecular-Recognition-and-Docking-Algorithms.pdf
- Brozdowski, J., Waliszewska, B., Gacnik, S., Hudina, M., Veberic, R., y Mikulic-Petkovsek, M. (2021). Phenolic composition of leaf and flower extracts of black cherry (*Prunus serotina* Ehrh.) *Annals of Forest Science*, 78(3), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s13595-021-01089-6>
- Bruns, R. F., y Watson, I. A. (2012). Rules for identifying potentially reactive or promiscuous compounds. *Journal of medicinal chemistry*, 55(22), 9763-9772. <https://doi.org/10.1021/jm301008n>
- Burki, T. (2021). Understanding variants of SARS-CoV-2. *The Lancet*, 397(10273), 462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00298-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00298-1)
- Bussmann, R., y Glenn, A. (2010). Medicinal plants used in Peru for the treatment of respiratory disorders. *Revista Peruana de Biología*, 17(3), 331-346. <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/rpb/article/download/8/8/32>



- Bussmann, R. W., y Sharon, D. (2006). Traditional medicinal plant use in Northern Peru: tracking two thousand years of healing culture. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 2(1), 1-18.
- Can, Ö. D., Özkay, Ü. D., Kıyan, H. T., y Demirci, B. (2012). Psychopharmacological profile of Chamomile (*Matricaria recutita* L.) essential oil in mice. *Phytomedicine*, 19(3-4), 306-310. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.10.001>
- Cano Caceres, Z. A. (2021). Evaluación etnobotánica de las plantas medicinales en el sector quechua del Altiplano de Puno (Vilque y Umachiri).
- Cao, Y., Choi, Y. K., Frank, M., Woo, H., Park, S.-J., Yeom, M. S., Seok, C., e Im, W. (2021). Dynamic Interactions of Fully Glycosylated SARS-CoV-2 Spike Protein with Various Antibodies. *Journal of chemical theory and computation*, 17(10), 6559-6569. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00552>
- Caprari, C., Fantasma, F., Divino, F., Bucci, A., Iorizzi, M., Naclerio, G., Ranalli, G., y Saviano, G. (2021). Chemical Profile, In Vitro Biological Activity and Comparison of Essential Oils from Fresh and Dried Flowers of *Lavandula angustifolia* L. *Molecules*, 26(17), 5317. <https://doi.org/10.3390/molecules26175317>
- Chaudhary, N., Husain, S. S., y Ali, M. (2014). Chemical composition and antimicrobial activity of volatile oil of the seeds of *Cuminum cyminum* L. *World J. Pharm. Pharm. Sci*, 3(2014), 1428-1441. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20143284091>
- Chawla, H., Fadda, E., y Crispin, M. (2022). Principles of SARS-CoV-2 Glycosylation. *Current Opinion in Structural Biology*, 102402. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2022.102402>
- Chialva, F., y Doglia, G. (1990). Essential oil from Carqueja (*Baccharis genistelloides* Pers.) *Journal of Essential Oil Research*, 2(4), 173-177. <https://doi.org/10.1080/10412905.1990.9697856>
- Chipot, C. (2003). Metodos numericos en dinamica molecular. *Centre National de la Recherche Scientifique*, 54. <https://edam.cnrs.fr/images/articles/Spanish.pdf>
- Choudhary, S., Malik, Y. S., y Tomar, S. (2020). Identification of SARS-CoV-2 cell entry inhibitors by drug repurposing using in silico structure-based virtual screening approach. *Frontiers in immunology*, 11, 1664. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01664>



- Cirlini, M., Mena, P., Tassotti, M., Herrlinger, K. A., Nieman, K. M., Dall'Asta, C., y Del Rio, D. (2016). Phenolic and volatile composition of a dry spearmint (*Mentha spicata* L.) extract. *Molecules*, *21*(8), 1007. <https://doi.org/10.3390/molecules21081007>
- Colegate, S. M., Boppré, M., Monzón, J., y Betz, J. M. (2015). Pro-toxic dehydropyrrolizidine alkaloids in the traditional Andean herbal medicine “asmachilca”. *Journal of ethnopharmacology*, *172*, 179-194. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.06.012>
- Coutard, B., Valle, C., De Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., y Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral research*, *176*, 104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
- Cui, J., Li, F., y Shi, Z.-L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, *17*(3), 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Daina, A., Michielin, O., y Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, *7*(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., y Zoete, V. (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, *11*(11), 1117-1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
- Dávila, M., Loayza, I., Lorenzo, D., y Dellacassa, E. (2008). Searching for natural bioactive compounds in four *Baccharis* species from Bolivia. *Natural Product Communications*, *3*(4), 1934578X0800300415. <https://doi.org/10.1177/1934578X0800300415>
- Davis, A. M., Teague, S. J., y Kleywegt, G. J. (2003). Application and limitations of X-ray crystallographic data in structure-based ligand and drug design. *Angewandte Chemie International Edition*, *42*(24), 2718-2736. <https://doi.org/10.1002/anie.200200539>
- de la Cruz, M. G., Malpartida, S. B., Santiago, H. B., Jullian, V., y Bourdy, G. (2014). Hot and cold: medicinal plant uses in Quechua speaking communities in the high Andes (Callejón de Huaylas, Ancash, Perú). *Journal of ethnopharmacology*, *155*(2), 1093-1117.
- de Almeida, R. R., Souto, R. N., Bastos, C. N., da Silva, M. H., y Maia, J. G. (2009). Chemical variation in *Piper aduncum* and biological properties of its dillapiol-



- rich essential oil. *Chemistry & biodiversity*, 6(9), 1427-1434. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200800212>
- de Chadarevian, S. (2018). John Kendrew and myoglobin: Protein structure determination in the 1950s. *Protein Science*, 27(6), 1136-1143. <https://doi.org/10.1002/pro.3417>
- Demain, A. L., y Fang, A. (2000). The natural functions of secondary metabolites. *History of modern biotechnology I*, 1-39. https://doi.org/10.1007/3-540-44964-7_1
- Derwich, E., Benziane, Z., y Boukir, A. (2009). Chemical compositions and insecticidal activity of essential oils of three plants *Artemisia* sp: *Artemisia herba-alba*, *Artemisia absinthium* and *Artemisia pontica* (Morocco). *Electronic Journal of Environmental, Agricultural & Food Chemistry*, 8(12).
- Di Paola, L., Hadi-Alijanvand, H., Song, X., Hu, G., y Giuliani, A. (2020). The discovery of a putative allosteric site in the SARS-CoV-2 spike protein using an integrated structural/dynamic approach. *Journal of proteome research*, 19(11), 4576-4586. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00273>
- di Luccio, E., y Koehl, P. (2011). A quality metric for homology modeling: the H-factor. *BMC bioinformatics*, 12(1), 1-19. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-48>
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., y Hansen, R. W. (2015). The cost of drug development. *New England Journal of Medicine*, 372(20), 1972-1972.
- Díeaz, K., Espinoza, L., Madrid, A., Pizarro, L., y Chamy, R. (2018). Isolation and identification of compounds from bioactive extracts of *Taraxacum officinale* Weber ex FH Wigg.(Dandelion) as a potential source of antibacterial agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2706417>
- Dong, E., Du, H., y Gardner, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- Dubochet, J., Adrian, M., Chang, J.-J., Homo, J.-C., Lepault, J., McDowell, A. W., y Schultz, P. (1988). Cryo-electron microscopy of vitrified specimens. *Quarterly reviews of biophysics*, 21(2), 129-228. <https://doi.org/10.1017/S0033583500004297>
- Durrant, J. D., y McCammon, J. A. (2011). Molecular dynamics simulations and drug discovery. *BMC biology*, 9(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-9-71>



- Dym, O., Eisenberg, D., y Yeates, T. (2006). Detection of errors in protein models. *International Tables for Crystallography*, *F(21)*, 520-530. <https://doi.org/10.1107/97809553602060000709>
- Dyson, H. J., y Ewright, P. (2002). Insights into the structure and dynamics of unfolded proteins from nuclear magnetic resonance. *Advances in protein chemistry*, *62*, 311-340. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(02\)62012-1](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(02)62012-1)
- Dzwiniel, W., Kitowski, J., y Mościński, J. (1991). "Checker Board" Periodic Boundary Conditions in Molecular Dynamics Codes. *Molecular Simulation*, *7(3-4)*, 171-179. <https://doi.org/10.1080/08927029108022151>
- Edwards, A. M., Baric, R. S., Saphire, E. O., y Ulmer, J. B. (2022). Stopping pandemics before they start: Lessons learned from SARS-CoV-2. *Science*, *375(6585)*, 1133-1139. <https://doi.org/10.1126/science.abn1900>
- Elechosa, M. A., Lira, P. D. L., Juárez, M. A., Víturro, C. I., Heit, C. I., Molina, A. C., Martínez, A. J., López, S., Molina, A. M., van Baren, C. M., *et al.* (2017). Essential oil chemotypes of *Aloysia citrodora* (Verbenaceae) in Northwestern Argentina. *Biochemical Systematics and Ecology*, *74*, 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2017.07.003>
- El-Ghorab, A. H., Nauman, M., Anjum, F. M., Hussain, S., y Nadeem, M. (2010). A comparative study on chemical composition and antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale*) and cumin (*Cuminum cyminum*). *Journal of agricultural and food chemistry*, *58(14)*, 8231-8237. <https://doi.org/10.1021/jf101202x>
- Elkady, W. M., y Ayoub, I. M. (2018). Chemical profiling and antiproliferative effect of essential oils of two *Araucaria* species cultivated in Egypt. *Industrial Crops and Products*, *118*, 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.03.051>
- Elshamy, A. I., Ammar, N. M., Hassan, H. A., Al-Rowaily, S. L., Ragab, T. I., El Gendy, A. E.-N. G., y Abd-ElGawad, A. M. (2020). Essential oil and its nanoemulsion of *Araucaria heterophylla* resin: Chemical characterization, anti-inflammatory, and antipyretic activities. *Industrial crops and products*, *148*, 112272. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112272>
- Fallon, L., Belfon, K. A., Raguette, L., Wang, Y., Stepanenko, D., Cuomo, A., Guerra, J., Budhan, S., Varghese, S., Corbo, C. P., *et al.* (2021). Free energy landscapes from SARS-CoV-2 spike glycoprotein simulations suggest that rbd opening can



- be modulated via interactions in an allosteric pocket. *Journal of the American Chemical Society*, *143*(30), 11349-11360. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c00556>
- Farag, M. A., Weigend, M., Luebert, F., Brokamp, G., y Wessjohann, L. A. (2013). Phytochemical, phylogenetic, and anti-inflammatory evaluation of 43 *Urtica* accessions (stinging nettle) based on UPLC–Q-TOF-MS metabolomic profiles. *Phytochemistry*, *96*, 170-183. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.09.016>
- Ferracane, R., Graziani, G., Gallo, M., Fogliano, V., y Ritieni, A. (2010). Metabolic profile of the bioactive compounds of burdock (*Arctium lappa*) seeds, roots and leaves. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *51*(2), 399-404. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.03.018>
- Franco, F. M., y Bussmann, R. W. (2020). Rising to the occasion: outlining Ethnobiologists' response to the coronavirus (COVID-19) pandemic. *Ethnobotany Research and Applications*, *20*, 1-4. <https://ethnobotanyjournal.org/index.php/era/article/view/2135>
- Fuhrmann, J., Rurainski, A., Lenhof, H.-P., y Neumann, D. (2010). A new Lamarckian genetic algorithm for flexible ligand-receptor docking. *Journal of computational chemistry*, *31*(9), 1911-1918. <https://doi.org/10.1002/jcc.21478>
- Gaafar, A. A., Ali, S. I., Kutkat, O., Kandeil, A. M., y El-Hallouty, S. M. (2020). Bioactive Ingredients and Anti-influenza (H5N1), Anticancer, and Antioxidant Properties of *Urtica urens* L. *Jordan Journal of Biological Sciences*, *13*. <https://jjbs.hu.edu.jo/files/vol13/Supplementary%20Issue/Binder13n5.pdf#page=87>
- Gbenou, J. D., Ahounou, J. F., Akakpo, H. B., Laleye, A., Yayi, E., Gbaguidi, F., Baba-Moussa, L., Darboux, R., Dansou, P., Moudachirou, M., *et al.* (2013). Phytochemical composition of *Cymbopogon citratus* and *Eucalyptus citriodora* essential oils and their anti-inflammatory and analgesic properties on Wistar rats. *Molecular biology reports*, *40*(2), 1127-1134. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2155-1>
- Glamočlija, J., Soković, M., Tešević, V., Linde, G. A., y Colauto, N. B. (2011). Chemical characterization of *Lippia alba* essential oil: an alternative to control green molds. *Brazilian Journal of Microbiology*, *42*, 1537-1546. <https://doi.org/10.1590/s1517-838220110004000041>
- Gomes, A. F., Almeida, M. P., Leite, M. F., Schwaiger, S., Stuppner, H., Halabalaki, M., Amaral, J. G., y David, J. M. (2019). Seasonal variation in the chemical compo-



- sition of two chemotypes of *Lippia alba*. *Food chemistry*, 273, 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.089>
- Gomez-Lechon, M., Donato, M., Lahoz, A., y Castell, J. (2008). Cell lines: a tool for in vitro drug metabolism studies. *Current drug metabolism*, 9(1), 1-11. <https://doi.org/10.2174/138920008783331086>
- Gorbalenya, S., Baker, R., Baric, R., de Groot, C., Drosten, A., Gulyaeva, B., Haagmans, C., Lauber, A., Leontovich, B., Neuman, D., Penzar, S., Perlman, L., Poon, D., Samborskiy, I., y Sidorov, I. S. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5(4), 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Gowers, R. J., Linke, M., Barnoud, J., Reddy, T. J., Melo, M. N., Seyler, S. L., Domanski, J., Dotson, D. L., Buchoux, S., Kenney, I. M., et al. (2016). MDAnalysis: a Python package for the rapid analysis of molecular dynamics simulations. *Proceedings of the 15th python in science conference*, 98, 105. <https://doi.org/10.25080/Majora-629e541a-00e>
- Grosso, C., Vinholes, J., Silva, L. R., Pinho, P. G. d., Gonçalves, R. F., Valentão, P., Jäger, A. K., y Andrade, P. B. (2011). Chemical composition and biological screening of *Capsella bursa-pastoris*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21, 635-643. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000107>
- Gunasekaran, K., Ma, B., y Nussinov, R. (2004). Is allostery an intrinsic property of all dynamic proteins? *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 57(3), 433-443. <https://doi.org/10.1002/prot.20232>
- Guo, X., y Wang, P. (2020). Aroma Characteristics of Lavender Extract and Essential Oil from *Lavandula angustifolia* Mill. *Molecules*, 25(23), 5541. <https://doi.org/10.3390/molecules25235541>
- Gurung, P., y De, P. (2017). Spectrum of biological properties of Cinchona alkaloids: A brief review. *J. Pharmacogn. Phytochem*, 6(4), 162-166. <https://www.phytojournal.com/archives/2017/vol6issue4/PartC/6-3-125-461.pdf>
- Gutiérrez, Y., Montes, R., Scull, R., Sánchez, A., Cos, P., Monzote, L., y Setzer, W. N. (2016). Chemodiversity associated with cytotoxicity and antimicrobial activity of



- Piper aduncum var. ossanum. *Chemistry & Biodiversity*, 13(12), 1715-1719. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600133>
- Guzmán, F. A., Segura-Ledesma, S. D., y Almaguer-Vargas, G. (2020). El capulién (*Prunus serotina* Ehrh.): árbol multipropósito con potencial forestal en México. *Madera y bosques*, 26(1). <https://doi.org/10.21829/myb.2020.2611866>
- Hajlaoui, H., Mighri, H., Noumi, E., Snoussi, M., Trabelsi, N., Ksouri, R., y Bakhrouf, A. (2010). Chemical composition and biological activities of Tunisian *Cuminum cyminum* L. essential oil: A high effectiveness against *Vibrio* spp. strains. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9), 2186-2192. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.044>
- Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., y Nussinov, R. (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 47(4), 409-443. <https://doi.org/10.1002/prot.10115>
- Hamed, M. M., Abd El-Mobdy, M. A., Kamel, M. T., Mohamed, H. I., y Bayoumi, A. E. (2019). Phytochemical and biological activities of two asteraceae plants *Senecio vulgaris* and *Pluchea dioscoridis* L. *Pharmacology Online*, 2, 101-121.
- Hanoian, P., Liu, C. T., Hammes-Schiffer, S., y Benkovic, S. (2015). Perspectives on electrostatics and conformational motions in enzyme catalysis. *Accounts of chemical research*, 48(2), 482-489. <https://doi.org/10.1021/ar500390e>
- Hansson, T., Oostenbrink, C., y van Gunsteren, W. (2002). Molecular dynamics simulations. *Current opinion in structural biology*, 12(2), 190-196. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(02\)00308-1](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(02)00308-1)
- Harkat-Madouri, L., Asma, B., Madani, K., Said, Z. B.-O. S., Rigou, P., Grenier, D., Allalou, H., Remini, H., Adjaoud, A., y Boulekbache-Makhlouf, L. (2015). Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of *Eucalyptus globulus* from Algeria. *Industrial Crops and Products*, 78, 148-153. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.10.015>
- Hart, T. N., y Read, R. J. (1992). A multiple-start Monte Carlo docking method. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 13(3), 206-222. <https://doi.org/10.1002/prot.340130304>



- Hay, M., Thomas, D. W., Craighead, J. L., Economides, C., y Rosenthal, J. (2014). Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature biotechnology*, 32(1), 40-51.
- He, X., Hong, W., Pan, X., Lu, G., y Wei, X. (2021). SARS-CoV-2 Omicron variant: characteristics and prevention. *MedComm*, 2(4), 838-845. <https://doi.org/10.1002/mco2.110>
- Heinrich, M., Mah, J., y Amirkia, V. (2021). Alkaloids used as medicines: Structural phytochemistry meets biodiversity—An update and forward look. *Molecules*, 26(7), 1836. <https://doi.org/10.3390/molecules26071836>
- Hennig, L., Garcia, G. M., Giannis, A., y Bussmann, R. W. (2011). New constituents of *Baccharis genistelloides* (lam.) Pers. *Arkivoc*, 6, 74-81. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.607>
- Hernández-Domínguez, E. M., Castillo-Ortega, L. S., Garcíea-Esquivel, Y., Mandujano-González, V., Diéaz-Godínez, G., y Álvarez-Cervantes, J. (2019). Bioinformatics as a Tool for the Structural and Evolutionary Analysis of Proteins. En *Computational Biology and Chemistry*. IntechOpen London, UK.
- Herrera, M. O. F., y Panchi, S. C. (2020). Potencial uso terapéutico de las plantas medicinales y sus derivados frente a los coronavirus. *Revista Bases de la Ciencia. e-ISSN 2588-0764*, 5(3), 1-20. https://doi.org/10.33936/rev_bas_de_la_ciencia.v5i3.2507
- Heuskin, S., Godin, B., Leroy, P., Capella, Q., Wathélet, J.-P., Verheggen, F., Haubruge, E., y Lognay, G. (2009). Fast gas chromatography characterisation of purified semiochemicals from essential oils of *Matricaria chamomilla* L.(Asteraceae) and *Nepeta cataria* L.(Lamiaceae). *Journal of Chromatography A*, 1216(14), 2768-2775. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.09.109>
- Hilser, V. J., Wrabl, J. O., y Motlagh, H. N. (2012). Structural and energetic basis of allostery. *Annual review of biophysics*, 41, 585. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-050511-102319>
- Hollingsworth, S. A., y Dror, R. O. (2018). Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6), 1129-1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>
- Honores, A. F., y Rodríguez, E. R. (2007). Etnobotánica del Perú pre-hispano. *Ediciones Herbarium Truxillense (HUT), Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.*
- Hopkins, W. G., y Hüner, N. P. (2009). Introduction to plant physiology.



- Hospital, A., Goñi, J. R., Orozco, M., y Gelpié, J. L. (2015). Molecular dynamics simulations: advances and applications. *Advances and applications in bioinformatics and chemistry: AABC*, 8, 37. <https://doi.org/10.2147%2FAABC.S70333>
- Hou, T., Wang, J., Zhang, W., y Xu, X. (2007). ADME evaluation in drug discovery. 6. Can oral bioavailability in humans be effectively predicted by simple molecular property-based rules? *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47(2), 460-463. <https://doi.org/10.1021/ci600343x>
- Hou, X., Du, J., Zhang, J., Du, L., Fang, H., y Li, M. (2013). How to improve docking accuracy of AutoDock4. 2: a case study using different electrostatic potentials. *Journal of chemical information and modeling*, 53(1), 188-200. <https://doi.org/10.1021/ci300417y>
- Howard, J. A. (2003). Dorothy Hodgkin and her contributions to biochemistry. *Nature reviews Molecular cell biology*, 4(11), 891-896. <https://doi.org/10.1038/nrm1243>
- Huamantupa, I., Cuba, M., Urrunaga, R., Paz, E., Ananya, N., Callalli, M., Pallqui, N., y Coasaca, H. (2011). Riqueza, uso y origen de plantas medicinales expendidas en los mercados de la ciudad del Cusco. *Revista peruana de biología*, 18(3), 283-292. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rpb/v18n3/a04v18n3.pdf>
- Humphrey, W., Dalke, A., y Schulten, K. (1996). VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, 14(1), 33-38. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
- Ibrahim, J., Mustapha, B., Ogah, J., y Egharevba, H. (2018). Comparative pharmacognostic and chemical analyses of *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh and *Eucalyptus citriodora* (Hook). *Journal of Chemical Society of Nigeria*, 43(3). <https://journals.chemsociety.org.ng/index.php/jcsn/article/download/197/248>
- Ibrahim, M., Rehman, K., Razzaq, A., Hussain, I., Farooq, T., Hussain, A., y Akash, M. S. H. (2018). Investigations of phytochemical constituents and their pharmacological properties isolated from the genus *Urtica*: critical review and analysis. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 28(1). <https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2018020389>
- Idris, O. A., Wintola, O. A., y Afolayan, A. J. (2019). Comparison of the proximate composition, vitamins (ascorbic acid, α -tocopherol and retinol), anti-nutrients (phytate



- and oxalate) and the GC-MS analysis of the essential oil of the root and leaf of *Rumex crispus* L. *Plants*, 8(3), 51. <https://doi.org/10.3390/plants8030051>
- Ilari, A., y Savino, C. (2008). Protein structure determination by x-ray crystallography. *Bioinformatics*, 63-87. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-159-2_3
- Ingle, K. P., Deshmukh, A. G., Padole, D. A., Dudhare, M. S., Moharil, M. P., y Khelurkar, V. C. (2017). Phytochemicals: Extraction methods, identification and detection of bioactive compounds from plant extracts. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6(1), 32-36. <https://www.academia.edu/download/84516216/6-1-23-924.pdf>
- Jo, S., Kim, T., Iyer, V. G., e Im, W. (2008). CHARMM-GUI: a web-based graphical user interface for CHARMM. *Journal of computational chemistry*, 29(11), 1859-1865. <https://doi.org/10.1002/jcc.20945>
- Josphat, C. M., Isabel, N. W., y Jesca, L. N. (2011). Chemical composition of *Cymbopogon citratus* essential oil and its effect on mycotoxigenic *Aspergillus* species. *African Journal of Food Science*, 5(3), 138-142. <https://academicjournals.org/journal/AJFS/article-full-text-pdf/22D5CAA2993>
- Kadri, A., Zari, Z., Békir, A., Gharsallah, N., Damak, M., y Gdoura, R. (2011). Chemical composition and antioxidant activity of *Marrubium vulgare* L. essential oil from Tunisia. *African journal of biotechnology*, 10(19), 3908-3914. <https://doi.org/10.5897/AJB11.301>
- Kahn, J. S., y McIntosh, K. (2005). History and recent advances in coronavirus discovery. *The Pediatric infectious disease journal*, 24(11), S223-S227. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000188166.17324.60>
- Kaitin, K. I. (2010). Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(3), 356-361.
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Tanabe, M., Sato, Y., y Morishima, K. (2017). KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic acids research*, 45(D1), D353-D361. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1092>
- Karplus, M., y McCammon, J. A. (2002). Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature structural biology*, 9(9), 646-652. <https://doi.org/10.1038/nsb0902-646>



- Kasali, A. A., Oyedeji, A. O., y Ashilokun, A. O. (2001). Volatile leaf oil constituents of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. *Flavour and Fragrance Journal*, 16(5), 377-378. <https://doi.org/10.1002/ffj.1019>
- Kazemi, M. (2015). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Matricaria recutita*. *International Journal of Food Properties*, 18(8), 1784-1792. <https://doi.org/10.1080/10942912.2014.939660>
- Kendrew, J. C., Bodo, G., Dintzis, H. M., Parrish, R., Wyckoff, H., y Phillips, D. C. (1958). A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by x-ray analysis. *Nature*, 181(4610), 662-666. <https://doi.org/10.1038/181662a0>
- Kenny, O., Smyth, T. J., Hewage, C. M., y Brunton, N. P. (2014). Antioxidant properties and quantitative UPLC-MS/MS analysis of phenolic compounds in dandelion (*Taraxacum officinale*) root extracts. *Free Radicals and Antioxidants*, 4(1), 55-61. <https://doi.org/10.5530/fra.2014.1.9>
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., y Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery*, 3(11), 935-949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Kluyver, T., Ragan-Kelley, B., Pérez, F., Granger, B. E., Bussonnier, M., Frederic, J., Kelley, K., Hamrick, J. B., Grout, J., Corlay, S., et al. (2016). *Jupyter Notebooks - a publishing format for reproducible computational workflows*. (Vol. 2016). <https://eprints.soton.ac.uk/403913/1/STAL9781614996491-0087.pdf>
- Kneller, R. (2010). The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nature reviews Drug discovery*, 9(11), 867-882.
- Koba, K., Catherine, G., Raynaud, C., Chaumont, J.-P., Sanda, K., y Laurence, N. (2009). Chemical composition and cytotoxic activity of *Chenopodium ambrosioides* L. essential oil from Togo. *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, 44(4), 435-440. <https://doi.org/10.3329/bjsir.v44i4.4594>
- Kontoyianni, M., McClellan, L. M., y Sokol, G. S. (2004). Evaluation of docking performance: comparative data on docking algorithms. *Journal of medicinal chemistry*, 47(3), 558-565. <https://doi.org/10.1021/jm0302997>
- Kulabaş, N., Yeşil, T., y Küçükgülzel, I. (2021). Evaluation of molnupiravir analogues as novel coronavirus (SARS-CoV-2) RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)



- inhibitors—an in silico docking and admet simulation study. *Journal of Research in Pharmacy [Internet]*, 25(6), 967-981. <https://dx.doi.org/10.29228/jrp.93>
- Kwiatkowski, K., Ciapała, K., Rojewska, E., Makuch, W., y Mika, J. (2020). Comparison of the beneficial effects of RS504393, maraviroc and cenicriviroc on neuropathic pain-related symptoms in rodents: behavioral and biochemical analyses. *International Immunopharmacology*, 84, 106540. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106540>
- Lancet, T. (2021). Genomic sequencing in pandemics. *Lancet (London, England)*, 397(10273), 445. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00257-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00257-9)
- Lee, J., Cheng, X., Swails, J. M., Yeom, M. S., Eastman, P. K., Lemkul, J. A., Wei, S., Buckner, J., Jeong, J. C., Qi, Y., *et al.* (2016). CHARMM-GUI input generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM simulations using the CHARMM36 additive force field. *Journal of chemical theory and computation*, 12(1), 405-413. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00935>
- Leigh, K. E., y Modis, Y. (2021). Imaging and visualizing SARS-CoV-2 in a new era for structural biology. *Interface Focus*, 11(6), 20210019. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2021.0019>
- Li, D., Chen, L., Li, Y., Tian, S., Sun, H., y Hou, T. (2014). ADMET evaluation in drug discovery. 13. Development of in silico prediction models for P-glycoprotein substrates. *Molecular pharmaceutics*, 11(3), 716-726. <https://doi.org/10.1021/mp400450m>
- Li, R., y Jiang, Z.-T. (2004). Chemical composition of the essential oil of *Cuminum cuminum L.* from China. *Flavour and fragrance journal*, 19(4), 311-313. <https://doi.org/10.1002/ffj.1302>
- Li, Y., y Cianfrocco, M. A. (2021). Cloud computing platforms to support cryo-EM structure determination. *Trends in Biochemical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.11.005>
- Lindahl, E. R. (2008). Molecular dynamics simulations. En *Molecular modeling of proteins* (pp. 3-23). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_1
- Lipinski, C. A. (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today: Technologies*, 1(4), 337-341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>



- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., y Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.
- Ljolljić Bilić, V., Stabentheiner, E., Kremer, D., Dunkić, V., Grubešić, R. J., y Rodríguez, J. V. (2019). Phytochemical and micromorphological characterization of Croatian populations of *Erodium cicutarium*. *Natural Product Communications*, 14(6), 1934578X19856257. <https://doi.org/10.1177/1934578X19856257>
- López, M. A., Stashenko, E. E., y Fuentes, J. L. (2011). Chemical composition and anti-genotoxic properties of *Lippia alba* essential oils. *Genetics and molecular biology*, 34, 479-488. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572011005000030>
- Louwerse, M. J., y Baerends, E. J. (2006). Calculation of pressure in case of periodic boundary conditions. *Chemical physics letters*, 421(1-3), 138-141. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.01.087>
- Lubin, J. H., Zardecki, C., Dolan, E. M., Lu, C., Shen, Z., Dutta, S., Westbrook, J. D., Hudson, B. P., Goodsell, D. S., Williams, J. K., et al. (2021). Evolution of the SARS-CoV-2 proteome in three dimensions (3D) during the first 6 months of the COVID-19 pandemic. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 90(5), 1054-1080. <https://doi.org/10.1002/prot.26250>
- Luiés, Â., Duarte, A., Gominho, J., Domingues, F., y Duarte, A. P. (2016). Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorum sensing activities of *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus radiata* essential oils. *Industrial Crops and Products*, 79, 274-282. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.10.055>
- Ma, L., Li, Q., Xie, Y., Yi, D., Guo, S., Guo, F., Wang, J., Yang, L., Cen, S., et al. (2022). Repurposing of HIV/HCV protease inhibitors against SARS-CoV-2 3CLpro. *Antiviral research*, 105419.
- Majewski, M., Ruiz-Carmona, S., y Barril, X. (2019). An investigation of structural stability in protein-ligand complexes reveals the balance between order and disorder. *Communications Chemistry*, 2(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s42004-019-0205-5>
- Mamani, L. D. O. (2013). Medicina tradicional aimara-Perú. *Comuni@cción: Revista de Investigación en Comunicación y Desarrollo*, 4(1), 46-56. <https://mail.comunicacionunap.com/index.php/rev/article/view/40>



- Martins, N., Barros, L., Santos-Buelga, C., Henriques, M., Silva, S., y Ferreira, I. C. (2015). Evaluation of bioactive properties and phenolic compounds in different extracts prepared from *Salvia officinalis* L. *Food chemistry*, *170*, 378-385. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.096>
- Mascellino, M. T., Di Timoteo, F., De Angelis, M., y Oliva, A. (2021). Overview of the main anti-SARS-CoV-2 vaccines: mechanism of action, efficacy and safety. *Infection and drug resistance*, *14*, 3459.
- Massadeh, R. K., El-Elimat, T., Al-Gharaibeh, M., Tawaha, K., y Alali, F. Q. (2022). UPLC-HRESI-MS and GC-MS analysis of the leaves of *Nicotiana glauca*. *Acta Pharmaceutica*, *72*(1), 97-108. <https://doi.org/10.2478/acph-2022-0001>
- May, P., Christian, J.-O., Kempa, S., y Walther, D. (2009). ChlamyCyc: an integrative systems biology database and web-portal for *Chlamydomonas reinhardtii*. *Bmc Genomics*, *10*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-209>
- Meng, B., Abdullahi, A., Ferreira, I. A., Goonawardane, N., Saito, A., Kimura, I., Yamasoba, D., Gerber, P. P., Fatihi, S., Rathore, S., et al. (2022). Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*, *603*(7902), 706-714.
- Meng, B., Kemp, S. A., Papa, G., Datir, R., Ferreira, I. A., Marelli, S., Harvey, W. T., Lytras, S., Mohamed, A., Gallo, G., et al. (2021). Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B. 1.1. 7. *Cell reports*, *35*(13), 109292. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109292>
- Meza, E. D. C. (2018). 2do producto de la consultoría sobre Actualización del perfil de biodiversidad del país Sección VII del 6to Informe Nacional al CDB. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/321471/Div_Especies_Genetica_y_Cultural.pdf
- Miner, J. C., Fenimore, P. W., Fischer, W. M., McMahon, B. H., Sanbonmatsu, K. Y., y Tung, C.-S. (2022). Integrative structural studies of the SARS-CoV-2 spike protein during the fusion process (2022). *Current Research in Structural Biology*, *4*, 220-230. <https://doi.org/10.1016/j.crstbi.2022.06.004>
- Miyazawa, M., Nishiguchi, T., y Yamafuji, C. (2005). Volatile components of the leaves of *Brassica rapa* L. var. *perviridis* Bailey. *Flavour and fragrance journal*, *20*(2), 158-160. <https://doi.org/10.1002/ffj.1335>



- Mohamed, I., Osama, M., Samiha, M., y Zahrat, E. (2011). Biochemical studies on Plantago major L. and Cyamopsis tetragonoloba L. *Int J Biodivers Conserv*, 3, 83-91. <https://doi.org/10.5897/IJBC.9000014>
- Mohapatra, R. K., Tiwari, R., Sarangi, A. K., Sharma, S. K., Khandia, R., Saikumar, G., y Dhama, K. (2022). Twin combination of Omicron and Delta variants triggering a tsunami wave of ever high surges in COVID-19 cases: a challenging global threat with a special focus on the Indian subcontinent. *Journal of medical virology*, 94(5), 1761-1765. <https://doi.org/10.1002/jmv.27585>
- Mokni, R. E., Youssef, F. S., Jmii, H., Khmiri, A., Bouazzi, S., Jlassi, I., Jaidane, H., Dhaouadi, H., Ashour, M. L., y Hammami, S. (2019). The essential oil of Tunisian *Dysphania ambrosioides* and its antimicrobial and antiviral properties. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 22(1), 282-294. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2019.1588171>
- Mora, F. D., Araque, M., Rojas, L. B., Ramirez, R., Silva, B., y Usubillaga, A. (2009). Chemical composition and in vitro antibacterial activity of the essential oil of *Minthostachys mollis* (Kunth) Griseb Vaught from the Venezuelan Andes. *Natural Product Communications*, 4(7), 1934578X0900400726. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19731611/>
- Moreira, F. V., Bastos, J. F., Blank, A. F., Alves, P. B., y Santos, M. R. (2010). Chemical composition and cardiovascular effects induced by the essential oil of *Cymbopogon citratus* DC. Stapf, Poaceae, in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20, 904-909. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000012>
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., y Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of computational chemistry*, 19(14), 1639-1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14%3C1639::AID-JCC10%3E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14%3C1639::AID-JCC10%3E3.0.CO;2-B)
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., y Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of computational chemistry*, 30(16), 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>



- Morteza-Semnani, K., Saeedi, M., y Babanezhad, E. (2008). The essential oil composition of *Marrubium vulgare* L. from Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 20(6), 488-490. <https://doi.org/10.1080/10412905.2008.9700065>
- Mosquera-Yuqui, F., Lopez-Guerra, N., y Moncayo-Palacio, E. A. (2022). Targeting the 3CLpro and RdRp of SARS-CoV-2 with phytochemicals from medicinal plants of the Andean Region: molecular docking and molecular dynamics simulations [PMID: 33084512]. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(5), 2010-2023. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1835716>
- Mostafa, N. M., Eldahshan, O. A., Singab, A. N. B., et al. (2015). Chemical composition and antimicrobial activity of flower essential oil of *Jacaranda acutifolia* Juss. against food-borne pathogens. *Eur J Med Plants*, 6(2), 62-69. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2015/4749>
- Moult, J., Fidelis, K., Kryshtafovych, A., Schwede, T., y Tramontano, A. (2016). Critical assessment of methods of protein structure prediction: Progress and new directions in round XI. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 84, 4-14. <https://doi.org/10.1002/prot.25064>
- Mozafari, A. A., Vafae, Y., y Shahyad, M. (2018). Phytochemical composition and in vitro antioxidant potential of *Cynodon dactylon* leaf and rhizome extracts as affected by drying methods and temperatures. *Journal of food science and technology*, 55(6), 2220-2229. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3139-5>
- Myers, S., y Baker, A. (2001). Drug discovery—an operating model for a new era. *Nature biotechnology*, 19(8), 727-730.
- Nagy, M., y Svajdlenka, E. (1998). Comparison of Essential Oils from *Marrubium vulgare* L. and *M. peregrinum* L. *Journal of Essential Oil Research*, 10(5), 585-587. <https://doi.org/10.1080/10412905.1998.9700978>
- Naresh, E., Vijaya Kumar, B., Shankar, S. P., et al. (2020). Impact of machine learning in bioinformatics research. En *Statistical modelling and machine learning principles for bioinformatics techniques, tools, and applications* (pp. 41-62). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2445-5_4
- Nassar, M. I., Mohamed, T. K., Elshamy, A. I., El-Toumy, S. A., Lateef, A. M. A., y Farrag, A.-R. H. (2013). Chemical constituents and anti-ulcerogenic potential of the



- scales of *Cynara scolymus* (artichoke) heads. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(10), 2494-2501. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6065>
- Navickiene, H. M. D., Morandim, A. d. A., Alécio, A. C., Regasini, L. O., Bergamo, D. C. B., Telascra, M., Cavalheiro, A. J., Lopes, M. N., Bolzani, V. d. S., Furlan, M., *et al.* (2006). Composition and antifungal activity of essential oils from *Piper aduncum*, *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum*. *Química Nova*, 29(3), 467-470. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000300012>
- Nnyigide, O. S., Nnyigide, T. O., Lee, S.-G., y Hyun, K. (2022). Protein Repair and Analysis Server: A Web Server to Repair PDB Structures, Add Missing Heavy Atoms and Hydrogen Atoms, and Assign Secondary Structures by Amide Interactions. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62(17), 4232-4246. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00571>
- Novák, M., y Salemink, C. A. (1987). The essential oil of *Erythroxylum coca*. *Planta medica*, 53(01), 113-113. <https://doi.org/10.1055/s-2006-962643>
- Nyamathulla, S., Ratnababu, P., Shaik, N. S., *et al.* (2021). A Review on Selenium Web Driver with Python. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 16760-16768. <https://www.annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/7087>
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., y Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of cheminformatics*, 3(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
- Ogata, H., Goto, S., Fujibuchi, W., y Kanehisa, M. (1998). Computation with the KEGG pathway database. *Biosystems*, 47(1-2), 119-128. [https://doi.org/10.1016/S0303-2647\(98\)00017-3](https://doi.org/10.1016/S0303-2647(98)00017-3)
- Oliveira, A. S. F., Shoemark, D. K., Ibarra, A. A., Davidson, A. D., Berger, I., Schafitzel, C., y Mulholland, A. J. (2022). The fatty acid site is coupled to functional motifs in the SARS-CoV-2 spike protein and modulates spike allosteric behaviour. *Computational and structural biotechnology journal*, 20, 139-147. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.12.011>
- Olmedo, R., Ribotta, P., y Grosso, N. R. (2018). Antioxidant activity of essential oils extracted from *Aloysia triphylla* and *Minthostachys mollis* that improve the oxidative stability of sunflower oil under accelerated storage conditions. *European*



- Journal of Lipid Science and Technology*, 120(8), 1700374. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201700374>
- Ordaz, J. J., Hernández, J. M., Ramírez-Godiénez, J., Castañeda-Ovando, A., González-Olivares, L. G., y Contreras-López, E. (2018). Bioactive compounds in aqueous extracts of lemon balm (*Melissa officinalis*) cultivated in Mexico. *Arch. latinoam. nutr.*, 68(3), 268-279. <https://www.alanrevista.org/ediciones/2018/3/art-9/>
- Ouzounis, C. A., y Valencia, A. (2003). Early bioinformatics: the birth of a discipline—a personal view. *Bioinformatics*, 19(17), 2176-2190. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btg309>
- Özcan, M. M., y Chalchat, J.-C. (2008). Chemical composition and antifungal activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) oil from Turkey. *International journal of food sciences and nutrition*, 59(7-8), 691-698. <https://doi.org/10.1080/09637480701777944>
- Özenver, N., Güvenalp, Z., Kuruüzüm-Uz, A., y Demirezer, L. Ö. (2020). Inhibitory potential on key enzymes relevant to type II diabetes mellitus and antioxidant properties of the various extracts and phytochemical constituents from *Rumex acetosella* L. *Journal of Food Biochemistry*, 44(10), e13415. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13415>
- Pal, S. K., Bandyopadhyay, S., y Ray, S. S. (2006). Evolutionary computation in bioinformatics: A review. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C (Applications and Reviews)*, 36(5), 601-615. <https://doi.org/10.1109/TSMCC.2005.855515>
- Pardo, J., Shukla, A. M., Chamarthi, G., y Gupte, A. (2020). The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. *Drugs in context*, 9.
- Parks, J. M., y Smith, J. C. (2020). How to discover antiviral drugs quickly. *New England Journal of Medicine*, 382(23), 2261-2264. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr2007042>
- Patil, S. M., Maruthi, K., Bajpe, S. N., Vyshali, V., Sushmitha, S., Akhila, C., y Ramu, R. (2021). Comparative molecular docking and simulation analysis of molnupiravir and remdesivir with SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp). *Bioinformation*, 17(11), 932.



- Pauro, J. J., Gonzáles, F., Gamarra, B. M., Pauro, J. R., Mamani, F., y Huerta, R. B. (2011). Plantas alimenticias, medicinales y biocidas de las comunidades de Muñani y Suatia, provincia de Lampa (Puno-Perú). *Ecología Aplicada*, 10(1), 41-49. <https://doi.org/10.21704/rea.v10i1-2.412>
- Perez-Chauca, E., Saldaña-Bobadilla, V., y Minchan-Herrera, P. (2020). Ethnobotany, pharmacology, phytochemistry and medicinal uses of Huamanpinta-Chuquiraga spinosa Less.(Asteraceae) in Peru. *Ethnobotany Research and Applications*, 19, 1-13. <https://ethnobotanyjournal.org/index.php/era/article/view/1831>
- Pérez-Escobar, O. A., Zizka, A., Bermúdez, M. A., Meseguer, A. S., Condamine, F. L., Hoorn, C., Hooghiemstra, H., Pu, Y., Bogarién, D., Boschman, L. M., *et al.* (2022). The Andes through time: evolution and distribution of Andean floras. *Trends in Plant Science*. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2021.09.010>
- Pikkemaat, M. G., Linssen, A. B., Berendsen, H. J., y Janssen, D. B. (2002). Molecular dynamics simulations as a tool for improving protein stability. *Protein engineering*, 15(3), 185-192. <https://doi.org/10.1093/protein/15.3.185>
- Pino, J. A., Marbot, R., Bello, A., y Urquiola, A. (2004). Essential oils of *Piper peltata* (L.) Miq. and *Piper aduncum* L. from Cuba. *Journal of Essential Oil Research*, 16(2), 124-126. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698670>
- Pinto, Z. T., Sánchez, F. F., Santos, A. R. d., Amaral, A. C. F., Ferreira, J. L. P., Escalona-Arranz, J. C., y Queiroz, M. M. d. C. (2015). Chemical composition and insecticidal activity of *Cymbopogon citratus* essential oil from Cuba and Brazil against housefly. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 24, 36-44. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612015006>
- Pintore, G., Usai, M., Bradesi, P., Juliano, C., Boatto, G., Tomi, F., Chessa, M., Cerri, R., y Casanova, J. (2002). Chemical composition and antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* L. oils from Sardinia and Corsica. *flavour and fragrance journal*, 17(1), 15-19. <https://doi.org/10.1002/ffj.1022>
- Plante, J. A., Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Johnson, B. A., Lokugamage, K. G., Zhang, X., Muruato, A. E., Zou, J., Fontes-Garfias, C. R., *et al.* (2021). Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*, 592(7852), 116-121. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>



- Pokajewicz, K., Białoń, M., Svydenko, L., Fedin, R., y Hudz, N. (2021). Chemical composition of the essential oil of the new cultivars of *Lavandula angustifolia* Mill. Bred in Ukraine. *Molecules*, 26(18), 5681. <https://doi.org/10.3390/molecules26185681>
- Quazi, S. (2021). Role of artificial intelligence and machine learning in bioinformatics: Drug discovery and drug repurposing. <https://doi.org/10.20944/preprints202105.0346.v1>
- Radulović, N., Dekić, M., Stojanović-Radić, Z., y Palić, R. (2009). Volatile constituents of *Erodium cicutarium* (L.) L'Hérit.(Geraniaceae). *Open Life Sciences*, 4(3), 404-410. <https://doi.org/10.2478/s11535-009-0026-0>
- Radulović, N., Stojanović, G., y Palić, R. (2006). Composition and antimicrobial activity of *Equisetum arvense* L. essential oil. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(1), 85-88. <https://doi.org/10.1002/ptr.1815>
- Raghuvamsi, P. V., Tulsian, N. K., Samsudin, F., Qian, X., Purushotorman, K., Yue, G., Kozma, M. M., Hwa, W. Y., Lescar, J., Bond, P. J., et al. (2021). SARS-CoV-2 S protein: ACE2 interaction reveals novel allosteric targets. *Elife*, 10, e63646. <https://doi.org/10.7554/eLife.63646>
- Raja, K., Patrick, M., Gao, Y., Madu, D., Yang, Y., y Tsoi, L. C. (2017). A review of recent advancement in integrating omics data with literature mining towards biomedical discoveries. *International journal of genomics*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6213474>
- Rajeswara Rao, B., Kaul, P., Syamasundar, K., y Ramesh, S. (2003). Comparative composition of decanted and recovered essential oils of *Eucalyptus citriodora* Hook. *Flavour and fragrance journal*, 18(2), 133-135. <https://doi.org/10.1002/ffj.1157>
- Ramawat, K. G. (2019). An introduction to biodiversity and chemotaxonomy. *Biodiversity and Chemotaxonomy*, 1-14. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-30746-2_1
- Rath, S. L., y Kumar, K. (2020). Investigation of the effect of temperature on the structure of SARS-Cov-2 Spike Protein by Molecular Dynamics Simulations. *Frontiers in molecular biosciences*, 7, 583523. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.583523>



- Read, R., Hart, T., Cummings, M., y Ness, S. (1995). Monte Carlo algorithms for docking to proteins. *Supramolecular Chemistry*, 6(1-2), 135-140. <https://doi.org/10.1080/10610279508032529>
- Ren, X., He, T., Chang, Y., Zhao, Y., Chen, X., Bai, S., Wang, L., Shen, M., y She, G. (2017). The genus *Alnus*, a comprehensive outline of its chemical constituents and biological activities. *Molecules*, 22(8), 1383. <https://doi.org/10.3390/molecules22081383>
- Renaud, J.-P., Chari, A., Ciferri, C., Liu, W.-t., Rémygy, H.-W., Stark, H., y Wiesmann, C. (2018). Cryo-EM in drug discovery: achievements, limitations and prospects. *Nature reviews Drug discovery*, 17(7), 471-492. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.77>
- Rigden, D. J., y Fernández, X. M. (2022). The 2022 Nucleic Acids Research database issue and the online molecular biology database collection. *Nucleic acids research*, 50(D1), D1-D10. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1195>
- Rita, I., Pereira, C., Barros, L., y Ferreira, I. C. (2018). Exploring reserve lots of *Cymbopogon citratus*, *Aloysia citrodora* and *Thymus citriodorus* as improved sources of phenolic compounds. *Food chemistry*, 257, 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.03.006>
- Robbins, R. J. (1994). Biological databases: A new scientific literature. *Publishing Research Quarterly*, 10(1), 3-27. <https://doi.org/10.1007/BF02680434>
- Rojas, J., Velasco, J., Rojas, L. B., Diéaz, T., Carmona, J., y Morales, A. (2007). Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Baccharis latifolia* Pers. And *B. prunifolia* HB & K.(Asteraceae). *Natural Product Communications*, 2(12), 1934578X0700201211. <https://doi.org/10.1177/1934578X0700201211>
- Rojas, L. B., y Usubillaga, A. N. (1995). Essential oil of *Minthostachys mollis* Grisebach from Venezuela. *Journal of Essential Oil Research*, 7(2), 211-213. <https://doi.org/10.1080/10412905.1995.9698503>
- Romero, M., Zanuy, M., Rosell, E., Cascante, M., Piulats, J., Font-Bardia, M., Balzarini, J., De Clerq, E., y Pujol, M. (2015). Optimization of xanthatin extraction from *Xanthium spinosum* L. and its cytotoxic, anti-angiogenesis and antiviral properties. *European journal of medicinal chemistry*, 90, 491-496. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.060>



- Ruiz, C., Diéaz, C., y Rojas, R. (2015). Composición química de aceites esenciales de 10 plantas aromáticas peruanas. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 81(2), 81-94. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rsqp/v81n2/a02v81n2.pdf>
- Salentin, S., Schreiber, S., Haupt, V. J., Adasme, M. F., y Schroeder, M. (2015). PLIP: fully automated protein–ligand interaction profiler. *Nucleic acids research*, 43(W1), W443-W447. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv315>
- Samuelsen, A. B. (2000). The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *Journal of ethnopharmacology*, 71(1-2), 1-21. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00212-9](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00212-9)
- Sangthong, S., Weerapreeyakul, N., Lehtonen, M., Leppanen, J., y Rautio, J. (2017). High-accuracy mass spectrometry for identification of sulphur-containing bioactive constituents and flavonoids in extracts of *Raphanus sativus* var. *caudatus* Alef (Thai rat-tailed radish). *Journal of Functional Foods*, 31, 237-247. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.02.003>
- Santos-Martins, D., Solis-Vasquez, L., Tillack, A. F., Sanner, M. F., Koch, A., y Forli, S. (2021). Accelerating AutoDock4 with GPUs and gradient-based local search. *Journal of chemical theory and computation*, 17(2), 1060-1073. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c01006>
- Sasidharan, S., Chen, Y., Saravanan, D., Sundram, K., y Latha, L. Y. (2011). Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. *African journal of traditional, complementary and alternative medicines*, 8(1). <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v8i1.60483>
- Saucier, C., Polidoro, A. d. S., dos Santos, A. L., Schneider, J. K., Caramão, E. B., y Jacques, R. A. (2014). Comprehensive two-dimensional gas chromatography with mass spectrometry applied to the analysis of volatiles in artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaves. *Industrial Crops and Products*, 62, 507-514. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.09.023>
- Savadi, S., Vazifedoost, M., Didar, Z., Nematshahi, M. M., y Jahed, E. (2020). Phytochemical analysis and antimicrobial/antioxidant activity of *Cynodon dactylon* (L.) Pers. rhizome methanolic extract. *Journal of Food Quality*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5946541>



- Schauperl, M., y Denny, R. A. (2022). AI-Based protein structure prediction in drug discovery: Impacts and challenges. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62(13), 3142-3156. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00026>
- Schmidt, A., Labaki, C., Hsu, C.-Y., Bakouny, Z., Balanchivadze, N., Berg, S., Blau, S., Daher, A., El Zarif, T., Friese, C., *et al.* (2022). COVID-19 vaccination and breakthrough infections in patients with cancer. *Annals of Oncology*, 33(3), 340-346. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.006>
- Schütz, K., Kammerer, D., Carle, R., y Schieber, A. (2004). Identification and quantification of caffeoylquinic acids and flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads, juice, and pomace by HPLC-DAD-ESI/MS n. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(13), 4090-4096. <https://doi.org/10.1021/jf049625x>
- Sebastiano, M. R., Ermondi, G., Hadano, S., y Caron, G. (2021). AI-based protein structure databases have the potential to accelerate rare diseases research: AlphaFoldDB and the case of IAHSF/Alsin. *Drug Discovery Today*. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.12.018>
- Seidel, V. (2012). Initial and bulk extraction of natural products isolation. *Natural products isolation*, 27-41. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-624-1_2
- Senatore, F. (1995). Composition of the essential oil of *Minthostachys spicata* (Benth.) Epl. *Flavour and fragrance journal*, 10(1), 43-45. <https://doi.org/10.1002/ffj.2730100107>
- Senatore, F. (1996). Composition of the essential oil of *Chuquiraga spinosa* (R. et P.) D. Don. *Flavour and fragrance journal*, 11(4), 215-217. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1026\(199607\)11:4%3C215::AID-FFJ574%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1026(199607)11:4%3C215::AID-FFJ574%3E3.0.CO;2-L)
- Serrano, C. A., Villena, G. K., y Rodríguez, E. F. (2021). Phytochemical profile and rosmarinic acid purification from two Peruvian *Lepechinia* Willd. species (Salviinae, Mentheae, Lamiaceae). *Scientific reports*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86692-3>
- Shampo, M. A., y Kyle, R. A. (2002). Dorothy Hodgkin—1964 Nobel Laureate for Work on Vitamin B12. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(5), 403. <https://doi.org/10.4065/77.5.403>



- Shams-Ardakani, M., Ghannadi, A., y Rahimzadeh, A. (2006). Volatile constituents of *Matricaria chamomilla*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 57-60. http://www.ijps.ir/article_1910.html
- Shen, C., Risk, M., Schiopu, E., Hayek, S. S., Xie, T., Holevinski, L., Akin, C., Freed, G., y Zhao, L. (2022). Efficacy of COVID-19 vaccines in patients taking immunosuppressants. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(6), 875-880. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222045>
- Shiehzadegan, S., Alaghemand, N., Fox, M., y Venketaraman, V. (2021). Analysis of the delta variant B. 1.617. 2 COVID-19. *Clinics and Practice*, 11(4), 778-784. <https://doi.org/10.3390/clinpract11040093>
- Shrestha, L. B., Foster, C., Rawlinson, W., Tedla, N., y Bull, R. A. (2022). Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA. 1 to BA. 5: Implications for immune escape and transmission. *Reviews in Medical Virology*, 32(5), e2381. <https://doi.org/10.1002/rmv.2381>
- Shu, Y., y McCauley, J. (2017). GISAID: Global initiative on sharing all influenza data—from vision to reality. *Eurosurveillance*, 22(13), 30494. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494>
- Sidibé, L., Chalchat, J.-C., Garry, R.-P., Lacombe, L., y Harama, M. (2001). Aromatic Plants of Mali (IV): Chemical Composition of Essential Oils of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf and *C. giganteus* (Hochst.) Chiov. *Journal of Essential Oil Research*, 13(2), 110-112. <https://doi.org/10.1080/10412905.2001.9699629>
- Sindhuja, T., Kumari, R., y Kumar, A. (2022). Epidemiology, transmission and pathogenesis of SARS-CoV-2. En *Computational Approaches for Novel Therapeutic and Diagnostic Designing to Mitigate SARS-CoV2 Infection* (pp. 23-42). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91172-6.00015-7>
- Singh, H. P., Kaur, S., Negi, K., Kumari, S., Saini, V., Batish, D. R., y Kohli, R. K. (2012). Assessment of in vitro antioxidant activity of essential oil of *Eucalyptus citriodora* (lemon-scented Eucalypt; Myrtaceae) and its major constituents. *LWT-Food science and Technology*, 48(2), 237-241. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.03.019>



- Singh, R., Bhardwaj, V. K., Sharma, J., Kumar, D., y Purohit, R. (2021). Identification of potential plant bioactive as SARS-CoV-2 Spike protein and human ACE2 fusion inhibitors. *Computers in Biology and Medicine*, 136, 104631.
- Snoussi, M., Noumi, E., Trabelsi, N., Flamini, G., Papetti, A., y De Feo, V. (2015). Mentha spicata essential oil: chemical composition, antioxidant and antibacterial activities against planktonic and biofilm cultures of Vibrio spp. strains. *Molecules*, 20(8), 14402-14424. <https://doi.org/10.3390/molecules200814402>
- Soares, M. H., Dias, H. J., Vieira, T. M., de Souza, M. G., Cruz, A. F., Badoco, F. R., Nicoletta, H. D., Cunha, W. R., Groppo, M., Martins, C. H., *et al.* (2017). Chemical composition, antibacterial, schistosomicidal, and cytotoxic activities of the essential oil of Dysphania ambrosioides (L.) Mosyakin & Clemants (Chenopodiaceae). *Chemistry & biodiversity*, 14(8), e1700149. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700149>
- Socher, E., Heger, L., Paulsen, F., Zunke, F., y Arnold, P. (2022). Molecular dynamics simulations of the delta and omicron SARS-CoV-2 spike-ACE2 complexes reveal distinct changes between both variants. *Computational and structural biotechnology journal*, 20, 1168-1176. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.02.015>
- Solis-Quispe, L., Tomaylla-Cruz, C., Callo-Choquelvica, Y., Solís-Quispe, A., Rodeiro, I., Hernández, I., Fernández, M. D., y Pino, J. A. (2016). Chemical composition, antioxidant and antiproliferative activities of essential oil from Schinus areira L. and Minthostachys spicata (Benth.) Epl. grown in Cuzco, Peru. *Journal of Essential oil rEsEarch*, 28(3), 234-240. <https://doi.org/10.1080/10412905.2015.1120691>
- Solís Quispe, L., Pino, J. A., Tomaylla-Cruz, C., Solís Quispe, J. A., Aragón-Alencastre, L. J., y Solís Quispe, A. (2018). Chemical composition and larvicidal activity of the essential oils from Minthostachys spicata (Benth.) Epling and Clinopodium bolivianum (Bnth) Kuntze against Premnotrypes latithorax Pierce. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 6(2), 22-28. <https://www.essencejournal.com/pdf/2018/vol6issue2/PartA/5-4-21-200.pdf>
- Stanojevic, L. P., Marjanovic-Balaban, Z. R., Kalaba, V. D., Stanojevic, J. S., y Cvetkovic, D. J. (2016). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of chamomile flowers essential oil (Matricaria chamomilla L.) *Journal of essential*



- oil bearing plants*, 19(8), 2017-2028. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2016.1224689>
- Stojanović-Radić, Z., Čomić, L., Radulović, N., Dekić, M., Randelović, V., y Stefanović, O. (2010). Chemical composition and antimicrobial activity of Erodium species: E. ciconium L., E. cicutarium L., and E. absinthoides Willd.(Geraniaceae). *Chemical Papers*, 64(3), 368-377. <https://doi.org/10.2478/s11696-010-0014-x>
- Sugiki, T., Kobayashi, N., y Fujiwara, T. (2017). Modern technologies of solution nuclear magnetic resonance spectroscopy for three-dimensional structure determination of proteins open avenues for life scientists. *Computational and structural biotechnology journal*, 15, 328-339. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2017.04.001>
- Tamariz-Angeles, C., Olivera-Gonzales, P., y Santillán-Torres, M. (2018). Evaluación antimicrobiana, antioxidante y fitoquímico de plantas medicinales silvestres de la Cordillera Blanca (Ancash, Perú). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 17(3), 270-285.
- Tan, Z. W., Tee, W.-V., Samsudin, F., Guarnera, E., Bond, P. J., y Berezovsky, I. N. (2022). Allosteric perspective on the mutability and druggability of the SARS-CoV-2 Spike protein. *Structure*, 30(4), 590-607. <https://doi.org/10.1016/j.str.2021.12.011>
- Tarcsai, K. R., Corolciuc, O., Tordai, A., y Ongrádi, J. (2022). SARS-CoV-2 infection in HIV-infected patients: potential role in the high mutational load of the Omicron variant emerging in South Africa. *GeroScience*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00603-6>
- Telenti, A., Hodcroft, E. B., y Robertson, D. L. (2022). The evolution and biology of SARS-CoV-2 variants. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 12(5), a041390. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041390>
- Tello-Ceron, G., Flores Pimentel, M., y Gómez Galarza, V. (2019). Uso de las plantas medicinales del distrito de Quero, Jauja, región Junín, Perú. *Ecología aplicada*, 18(1), 11-20. <https://doi.org/10.21704/rea.v18i1.1301>
- Theis, N., y Lerdau, M. (2003). The evolution of function in plant secondary metabolites. *International Journal of Plant Sciences*, 164(S3), S93-S102. <https://doi.org/10.1086/374190>



- Thomas, E., Vandebroek, I., Sanca, S., y Van Damme, P. (2009). Cultural significance of medicinal plant families and species among Quechua farmers in Apillapampa, Bolivia. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(1), 60-67.
- Thomson, E. C., Rosen, L. E., Shepherd, J. G., Spreafico, R., da Silva Filipe, A., Wojcechowskyj, J. A., Davis, C., Piccoli, L., Pascall, D. J., Dillen, J., *et al.* (2021). Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. *Cell*, 184(5), 1171-1187. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.037>
- Tian, L., Pang, Z., Li, M., Lou, F., An, X., Zhu, S., Song, L., Tong, Y., Fan, H., y Fan, J. (2022). Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. *Front Immunol*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.855496>
- Tian, Y., Parsons, L., Jankowska, E., y Cipollo, J. F. (2021). Site-specific Glycosylation Patterns of SARS-CoV-2 Spike Derived from Recombinant Protein and Viral WA1 and D614G Strains. *Frontiers in Chemistry*, 943. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.767448>
- Tolba, H., Moghrani, H., Benelmouffok, A., Kellou, D., y Maachi, R. (2015). Essential oil of Algerian Eucalyptus citriodora: Chemical composition, antifungal activity. *Journal de mycologie medicale*, 25(4), e128-e133. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2015.10.009>
- Toledo-Pereyra, L. H. (2009). X-rays surgical revolution. *Journal of Investigative Surgery*, 22(5), 327-332. <https://doi.org/10.1080/08941930903300054>
- Totrov, M., y Abagyan, R. (2008). Flexible ligand docking to multiple receptor conformations: a practical alternative. *Current opinion in structural biology*, 18(2), 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2008.01.004>
- Trott, O., y 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>
- Tyagi, A. K., y Malik, A. (2011). Antimicrobial potential and chemical composition of Eucalyptus globulus oil in liquid and vapour phase against food spoilage microorganisms. *Food Chemistry*, 126(1), 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.002>



- Valadares, A. C. F., Alves, C. C. F., Alves, J. M., De Deus, I. P., De Oliveira Filho, J. G., Dos Santos, T. C. L., Dias, H. J., Crotti, A. E. M., y Miranda, M. L. (2018). Essential oils from *Piper aduncum* inflorescences and leaves: chemical composition and antifungal activity against *Sclerotinia sclerotiorum*. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 90, 2691-2699. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820180033>
- Valarezo, E., Rosillo, M., Cartuche, L., Malagón, O., Meneses, M., y Morocho, V. (2013). Chemical composition, antifungal and antibacterial activity of the essential oil from *Baccharis latifolia* (Ruiz & Pav.) Pers.(Asteraceae) from Loja, Ecuador. *Journal of essential oil research*, 25(3), 233-238. <https://doi.org/10.1080/10412905.2013.775679>
- VanBlargan, L. A., Errico, J. M., Halfmann, P. J., Zost, S. J., Crowe, J. E., Purcell, L. A., Kawaoka, Y., Corti, D., Fremont, D. H., y Diamond, M. S. (2022). An infectious SARS-CoV-2 B. 1.1. 529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nature medicine*, 1-6. <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01678-y>
- van Breemen, R. B., Muchiri, R. N., Bates, T. A., Weinstein, J. B., Leier, H. C., Farley, S., y Tafesse, F. G. (2022). Cannabinoids block cellular entry of SARS-CoV-2 and the emerging variants. *Journal of natural products*, 85(1), 176-184. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00946>
- Vargas-Herrera, N., Araujo-Castillo, R. V., Mestanza, O., Galarza, M., Rojas-Serrano, N., y Solari-Zerpa, L. (2022). SARS-CoV-2 Lambda and Gamma variants competition in Peru, a country with high seroprevalence. *The Lancet Regional Health—Americas*, 6. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100112>
- Verkhivker, G., Agajanian, S., Kassab, R., y Krishnan, K. (2022). Probing Mechanisms of Binding and Allosteric in the SARS-CoV-2 Spike Omicron Variant Complexes with the Host Receptor: Revealing Functional Roles of the Binding Hotspots in Mediating Epistatic Effects and Communication with Allosteric Pockets. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11542. <https://doi.org/10.3390/ijms231911542>
- Verkhivker, G. M., y Di Paola, L. (2021). Integrated biophysical modeling of the SARS-CoV-2 spike protein binding and allosteric interactions with antibodies. *The Jour-*



- Journal of Physical Chemistry B*, 125(18), 4596-4619. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c00395>
- Verma, N., y Shukla, S. (2015). Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 2(4), 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2015.09.002>
- Vining, L. C. (1990). Functions of secondary metabolites. *Annual review of microbiology*, 44(1), 395-427. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.44.100190.002143>
- Vitiello, A., Troiano, V., y La Porta, R. (2021). What will be the role of molnupiravir in the treatment of COVID-19 infection? *Drugs & Therapy Perspectives*, 37(12), 579-580. <https://doi.org/10.1007/s40267-021-00879-2>
- Walker, A. S., Vihta, K.-D., Gethings, O., Pritchard, E., Jones, J., House, T., Bell, I., Bell, J. I., Newton, J. N., Farrar, J., *et al.* (2021). Tracking the emergence of SARS-CoV-2 alpha variant in the United Kingdom. *New England Journal of Medicine*, 385(27), 2582-2585. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103227>
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., y Velesler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292. <https://doi.org/10.1016%2Fj.cell.2020.02.058>
- Wang, C., Zheng, Y., Niu, Z., Jiang, X., y Sun, Q. (2021). The virological impacts of SARS-CoV-2 D614G mutation. *Journal of Molecular Cell Biology*, 13(10), 712-720. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab045>
- Wang, L., Weng, Z.-j., Liang, Y., Wang, Y., Zhang, Z., y Di, R.-h. (2008). Design and implementation of parallel Lamarckian genetic algorithm for automated docking of molecules. *2008 10th IEEE International Conference on High Performance Computing and Communications*, 689-694. <https://doi.org/10.1109/HPCC.2008.50>
- Wang, Q., Wang, L., Zhang, Y., Zhang, X., Zhang, L., Shang, W., y Bai, F. (2021). Probing the Allosteric Inhibition Mechanism of a Spike Protein Using Molecular Dynamics Simulations and Active Compound Identifications. *Journal of medicinal chemistry*, 65(4), 2827-2835. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00320>
- Wanner, J., Bail, S., Jirovetz, L., Buchbauer, G., Schmidt, E., Gochev, V., Girova, T., Atanasova, T., y Stoyanova, A. (2010). Chemical composition and antimicrobial ac-



- tivity of cumin oil (*Cuminum cyminum*, Apiaceae). *Natural product communications*, 5(9), 1934578X1000500904. <https://doi.org/10.1177/1934578X1000500904>
- Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F. T., de Beer, T. A. P., Rempfer, C., Bordoli, L., *et al.* (2018). SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic acids research*, 46(W1), W296-W303. <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>
- Wen, W., Chen, C., Tang, J., Wang, C., Zhou, M., Cheng, Y., Zhou, X., Wu, Q., Zhang, X., Feng, Z., *et al.* (2022). Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 a meta-analysis. *Annals of medicine*, 54(1), 516-523. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2034936>
- Westhead, D. R., Clark, D. E., y Murray, C. W. (1997). A comparison of heuristic search algorithms for molecular docking. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 11(3), 209-228. <https://doi.org/10.1023/A:1007934310264>
- WHO. (2020a). *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020*. Consultado el 6 de junio de 2022, desde <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- WHO. (2020b). *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it*. Consultado el 6 de junio de 2022, desde [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Wieczór, M., Bayarri, G., Czub, J., Orozco, M., *et al.* (2020). Mollywood: streamlining the design and rendering of molecular movies. *Bioinformatics*, 36(17), 4660-4661. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa584>
- Wink, M. (1988). Plant breeding: importance of plant secondary metabolites for protection against pathogens and herbivores. *Theoretical and applied genetics*, 75(2), 225-233. <https://doi.org/10.1007/BF00303957>
- Wolfender, J.-L., Rodriguez, S., y Hostettmann, K. (1998). Liquid chromatography coupled to mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy for the screening of plant constituents. *Journal of Chromatography A*, 794(1-2), 299-316. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)00939-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)00939-4)



- Woo, H., Park, S.-J., Choi, Y. K., Park, T., Tanveer, M., Cao, Y., Kern, N. R., Lee, J., Yeom, M. S., Croll, T. I., *et al.* (2020). Developing a fully glycosylated full-length SARS-CoV-2 spike protein model in a viral membrane. *The journal of physical chemistry B*, 124(33), 7128-7137. <https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.0c04553>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O., Graham, B. S., y McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Wrobel, A. G., Benton, D. J., Xu, P., Roustan, C., Martin, S. R., Rosenthal, P. B., Skehel, J. J., y Gamblin, S. J. (2020). SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nature structural & molecular biology*, 27(8), 763-767. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0468-7>
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., Hu, Y., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.-Y., *et al.* (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Wüthrich, K. (1989). Protein structure determination in solution by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Science*, 243(4887), 45-50. <https://doi.org/10.1126/science.2911719>
- Xia, J., Guo, Z., Fang, S., Gu, J., y Liang, X. (2021). Effect of drying methods on volatile compounds of burdock (*Arctium lappa* L.) root tea as revealed by gas chromatography mass spectrometry-based metabolomics. *Foods*, 10(4), 868. <https://doi.org/10.3390/foods10040868>
- Xuan, T. D., y Khanh, T. D. (2016). Chemistry and pharmacology of *Bidens pilosa*: an overview. *Journal of pharmaceutical investigation*, 46(2), 91-132. <https://doi.org/10.1007/s40005-016-0231-6>
- Yan, W., Zheng, Y., Zeng, X., He, B., y Cheng, W. (2022). Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 1-28. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00884-5>
- Yáñez, C. A., Rios, N., Mora, F., Rojas, L., Diaz, T., Velasco, J., Rios, N., y Melendez, P. (2011). Composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de



- Ambrosia peruviana Willd. de los llanos venezolanos. *Revista peruana de biología*, 18(2), 149-151. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext%5C&pid=S1727-99332011000200003
- Yang, D.-S., Lei, Z., Bedair, M., y Sumner, L. W. (2021). An Optimized SPME-GC-MS Method for Volatile Metabolite Profiling of Different Alfalfa (*Medicago sativa* L.) Tissues. *Molecules*, 26(21), 6473. <https://doi.org/10.3390/molecules26216473>
- Yang, L., Wen, K.-S., Ruan, X., Zhao, Y.-X., Wei, F., y Wang, Q. (2018). Response of plant secondary metabolites to environmental factors. *Molecules*, 23(4), 762. <https://doi.org/10.3390/molecules23040762>
- Yao, H., Song, Y., Chen, Y., Wu, N., Xu, J., Sun, C., Zhang, J., Weng, T., Zhang, Z., Wu, Z., *et al.* (2020). Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. *Cell*, 183(3), 730-738. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.018>
- Yepes-Perez, A. F., Herrera-Calderón, O., Oliveros, C. A., Flórez-Álvarez, L., Zapata-Cardona, M. I., Yepes, L., Aguilar-Jimenez, W., Rugeles, M. T., y Zapata, W. (2021). The Hydroalcoholic extract of *Uncaria tomentosa* (Cat's claw) inhibits the infection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vitro. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6679761>
- Yepes-Pérez, A. F., Herrera-Calderon, O., y Quintero-Saumeth, J. (2022). *Uncaria tomentosa* (cat's claw): a promising herbal medicine against SARS-CoV-2/ACE-2 junction and SARS-CoV-2 spike protein based on molecular modeling. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(5), 2227-2243. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1837676>
- Yepes-Pérez, A. F., Herrera-Calderon, O., Sánchez-Aparicio, J.-E., Tiessler-Sala, L., Maréchal, J.-D., y Cardona-G, W. (2020). Investigating potential inhibitory effect of *uncaria tomentosa* (cat's claw) against the main protease 3CLpro of SARS-CoV-2 by molecular modeling. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4932572>
- Yuan, Z., Zheng, X., Zhao, Y., Liu, Y., Zhou, S., Wei, C., Hu, Y., y Shao, H. (2018). Phytotoxic compounds isolated from leaves of the invasive weed *Xanthium spinosum*. *Molecules*, 23(11), 2840. <https://doi.org/10.3390/molecules23112840>



- Zefzoufi, M., Smaili, A., Fdil, R., Rifai, L. A., Faize, L., Koussa, T., Makroum, K., Ben Ali, A., Tabyaoui, M., Mouzdahir, A., *et al.* (2020). Composition of essential oil of Moroccan *Dysphania ambrosioides* and its antimicrobial activity against bacterial and fungal phytopathogens. *Journal of Plant Pathology*, *102*(1), 47-58. <https://doi.org/10.1007/s42161-019-00371-x>
- Zhang, E. P., Go, Ding, H., Anang, S., Kappes, J. C., Desaire, H., y Sodroski, J. G. (2022). Analysis of glycosylation and disulfide bonding of wild-type SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Journal of virology*, *96*(3), e01626-21. <https://doi.org/10.1128/jvi.01626-21>
- Zhang, J., Jia, W., Zhu, J., Li, B., Xing, J., Liao, M., y Qi, W. (2020). Insights into the cross-species evolution of 2019 novel coronavirus. *Journal of Infection*, *80*(6), 671-693. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.025>
- Zhang, J., Xiao, T., Cai, Y., y Chen, B. (2021). Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Current Opinion in Virology*, *50*, 173-182. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.08.010>
- Zhang, L., Jackson, C. B., Mou, H., Ojha, A., Peng, H., Quinlan, B. D., Rangarajan, E. S., Pan, A., Vanderheiden, A., Suthar, M. S., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nature communications*, *11*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19808-4>
- Zhang, M.-Q., y Wilkinson, B. (2007). Drug discovery beyond the 'rule-of-five'. *Current opinion in biotechnology*, *18*(6), 478-488. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2007.10.005>
- Zhang, Y., Zhao, W., Mao, Y., Chen, Y., Wang, S., Zhong, Y., Su, T., Gong, M., Du, D., Lu, X., *et al.* (2021). Site-specific N-glycosylation characterization of recombinant SARS-CoV-2 spike proteins. *Molecular & Cellular Proteomics*, *20*. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA120.002295>
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... y Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>



Zou, D., Ma, L., Yu, J., y Zhang, Z. (2015). Biological databases for human research. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 13(1), 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.01.006>



ANEXOS



Anexo 1. WebScraping para extraer los SMILES de PubChem

```
1 #####
2 # Extraccion de SMILES de PubChem #
3 # Tesis SARS-CoV-2 URA-Puno #
4 # by: Kevin Otazu Mamani #
5 #####
6
7 # Importando Librerias:
8
9 from selenium import webdriver
10 from selenium.webdriver.common.keys import Keys
11 from selenium.webdriver.support.ui import Select
12 import pandas as pd
13 from random import randint
14 import time
15 from time import sleep
16 import glob
17 from os import remove
18
19 import warnings
20 import os
21 import sys
22 import shutil
23
24 try:
25     os.mkdir('extraidos')
26 except OSError:
27     pass
28
29 try:
30     os.mkdir('fallidos')
31 except OSError:
32     pass
33
34
35 # definiendo operaciones para extraer los SMILES
36
37
38 def get_SMILE_pubchem(name_compound):
39     driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/div/main/div[1]/div/div[2]/div/div[2]/form/div/div[1]/input').send_keys(name_compound)
40     time.sleep(3)
41     driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/div/main/div[1]/div/div[2]/div/div[2]/div/div[2]/form/div/div[3]/button').click()
42     print('>>> Compuesto '+name_compound+' enviado')
43     time.sleep(5)
44
45     try:
46         time.sleep(3)
47         compound_ID_CID = driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/div/main/div[2]/div[2]/div[3]/div/div/div/div[2]/ul/li[1]/div/div/div/div[2]/div[2]/div[2]/span/a/span/span')
48         print(compound_ID_CID.text)
49
50         URL_names_identifiers = 'https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/'+compound_ID_CID.text+'#section=Canonical-SMILES'
51         driver.get(URL_names_identifiers)
52         time.sleep(5)
53
54         isomeric_SMILE2 = driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/main/div[2]/div/div/div[5]/section[2]/section[1]/section[4]/div[2]/div[1]/p')
55         print(isomeric_SMILE2.text)
56
57         compound_ID_CID = driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/main/div/div/div/div[4]/div/table/tbody/tr[1]/td')
58         IUPAC_NAME = driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/main/div[2]/div/div/div[5]/section[2]/section[1]/section[1]/div[2]/div[1]/p')
59         compound_extract_data['match'] = 'first_in_list'
60         compound_extract_data['SMILE'] = [isomeric_SMILE2.text]
61         compound_extract_data['compound_ID_CID'] = [compound_ID_CID.text]
62         compound_extract_data['IUPAC Name'] = [IUPAC_NAME.text]
63
64         name_found = driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/main/div/div/div[1]/div[2]/h1')
65         compound_extract_data['name_found'] = [name_found.text]
66
67         print(compound_extract_data)
68         Todos.append(compound_extract_data)
69
70         driver.get(URL)
71         time.sleep(1)
72     except:
73         time.sleep(3)
74
75         isomeric_SMILE1 = driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/div/main/div[2]/div[1]/div/div[2]/div/div[1]/div[2]/div[5]/div/div/span/span[2]/span')
76         compound_ID_CID = driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/div/main/div[2]/div[1]/div/div[2]/div/div[1]/div[2]/div[2]/div[2]/div[2]/span/a/span/span')
77         IUPAC_NAME = driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/div/main/div[2]/div[1]/div/div[2]/div/div[1]/div[2]/div[4]/div/div/span/span[2]/span')
78
79         compound_extract_data['match'] = 'yes'
80         compound_extract_data['SMILE'] = [isomeric_SMILE1.text]
81         compound_extract_data['compound_ID_CID'] = [compound_ID_CID.text]
82         compound_extract_data['IUPAC Name'] = [IUPAC_NAME.text]
83
84
85         URL_names_identifiers = 'https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/'+compound_ID_CID.text+'#section=Canonical-SMILES'
86         driver.get(URL_names_identifiers)
87         time.sleep(5)
88         name_found = driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[1]/div/main/div/div/div[1]/div[2]/h1')
89
90         compound_extract_data['name_found'] = [name_found.text]
91
92         print(compound_extract_data)
93         Todos.append(compound_extract_data)
94
95         driver.get(URL)
96         time.sleep(1)
97
98         pass
99
100 # Creamos variables de ruta de pagina pubchem y ruta de ubicacion del controlador chrome
101 URL = 'https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/'
102 path_chromedriver = '/home/otazu/Downloads/chromedriver_linux64/chromedriver'
103 # Se empieza activando el drive de chrome.
104 # Luego lanzamos el driver junto al URL de la pagina a scrapear.
105 driver = webdriver.Chrome(path_chromedriver)
106 driver.get(URL)
107
108 #abrimos el archivo con los compuestos
109 for excel in glob.glob('*.xlsx'):
110     DB = pd.read_excel(excel)
111     print('### File "+excel+" is working')
```



Anexo 2. *Bash Script* que convierte los archivos SMILE a SDF, PDBQT y realiza el virtual screening

```
1#!/bin/bash
2echo "#--@utor: ROPON-PALACIOS G., PhD (c)"
3echo "#--date: March 19, 2019"
4echo "#--Copyrigh 2019 KIPU Btoinformatics"
5echo "#--E-mail: biodano.geo@gmail.com"
6echo "#--This script run a bash loops to performed virtual screening"
7echo "#--and extract best result of Autodock vina"
8echo "#--usage: bash autodock-vina-screening.sh"
9echo ";Waiting ...!"
10sleep 5
11echo ";waiting ... bite more!"
12sleep 2
13echo ";I <3 Molecular modeling!"
14sleep 10
15echo ";Ready ... processing ligands!"
16sleep 3
17#-Part0 convert smi to pdbqt more geometry optimization
18split -l 1 smi.txt
19for g in x*; do mv "Sg" $(echo "Sg" | sed 's/^x/ligando/g'); done
20g=i; for smi in ligando*; do
21    mv "Ssmi" ligando_Sg
22    g=$((g+1)); done
23for i in ligando_*; do babel -lsmi $i -osdf ${i%.smi}.sdf --gen2D; done
24for j in ligando_*.sdf; do babel -tsdf $j -opdb ${j%.sdf}.pdb --gen3D -p 7.4; done
25for l in *.pdb; do babel -lpdb $l -opdbqt ${l%.pdb}.pdbqt; done
26clear
27echo "processing ... geometry optimization using force field MMFF94"
28sleep 5
29echo ";Waiting ... !"
30sleep 10
31obminimize -ff MMFF94 -n 10000 -sd -c 1e-9 *.pdbqt
32mkdir -p ligands
33mv ligando_*.pdbqt ligands/
34rm ligando_*
35clear
36echo "Ready to real Docking assay?"
37echo "processing ... data for virtual screening"
38sleep 5
39echo ";Waiting ... !"
40sleep 10
41#-Part1 loop for run autodock-vina
42for file in ligands/*; do
43    tmp=${file%.pdbqt}
44    name=$(tmp###)
45    echo "processing ... $name"
46    vina --config config.txt --ligand $file --out $name.pdbqt --log $name.log --cpu 2
47    awk '/[-+]+$/ {getline; print FILENAME,$0}' $name.log >> summary; done
48#-Part2 sort best binding energy from autodock-vina
49sort summary -nk 3 > summary_sorted.txt
50rm summary
51mkdir -p result
52mv *.log ligando_*.pdbqt result/
53#-Part3 ligand Convert from pdbqt to pdb
54cd result/
55for m in ligando_*.pdbqt; do cut -c-66 $m > $m.pdb; done
56for n in *.pdb; do mv "Sn" "${n%.pdbqt}.pdb"; done
57for p in ligando_*.pdbqt; do rm $p; done
58clear
59echo ";Check-in summary_sorted.txt file for select best ligand "
60echo ";The Script a Finished, thanks!"
61sleep 5
62echo "you can opening ligands and receptor in pymol ...."
63sleep 10
```



Anexo 3. *Bash Script* que realiza el acoplamiento molecular exhaustivo (Docking GPU)

```
1 #####
2 # Docking GPU #
3 # Tesis SARS-CoV-2 UNA-Puno #
4 # by: Kewin Otazu Manani #
5 #####
6
7 #preparamos el Docking para todas las variantes
8 for folder in docking*/; do {
9     cd $folder
10    ##### prepare for all variants porque tienen las mismas coordenadas
11    prepare_gpf4="/home/omk/anaconda3/envs/docking/MGLToolsPkgs/AutoDockTools/Utilities24/prepare_gpf4.py"
12    prepare_dp4="/home/omk/anaconda3/envs/docking/MGLToolsPkgs/AutoDockTools/Utilities24/prepare_dp4.py"
13
14    for file in */; do {
15        cd $file
16        tmp=${file%/*}
17        nombre_ligando="${tmp}.pdbqt"
18        echo $nombre_ligando
19
20        $prepare_gpf4 -l $nombre_ligando -r receptor.pdbqt -p gridcenter='-34.036, 9.797, 232.347' -p npts='50, 50, 50' -o grid_map.gpf
21
22        autogrid4 -p grid_map.gpf -l grid_map.glg
23        autodock_gpu_64wl -ffile ./receptor.maps.fld -lfile ./ $nombre_ligando -nev 25000000 -nrun 200 -lsnet ad -resnan ./DockingGPU
24        cd ..
25    }
26    done
27    cd ..
28 }
29 done
```

Anexo 4. Composición de glicanos empleados en la construcción de la proteína Spike.

Tabla 7. Composición de glicanos en cada sitio de glicosilación de la proteína Spike (Woo *et al.*, 2020).

Residuo	Composición	Representación Gráfica
N61 N122 N603 N709 N717 N801 N1074	HexNAc(2)Hex(5) Alto en manosas	
N234	HexNAc(2)Hex(8) Alto en manosas	
N657	HexNAc(3)Hex(6) Hibrido	
N149 N331 N343 N616 N1134	HexNAc(4)Hex(3) Fuc(1) Complejo	
N1098	HexNAc(4)Hex(4) Fuc(1) NeuAc(1) Complejo	
N165	HexNAc(4)Hex(5) Fuc(3) NeuAc(1) Complejo	
N282	HexNAc(5)Hex(3) Fuc(1) Complejo	
N17	HexNAc(5)Hex(4) Fuc(1) Complejo	
N74	HexNAc(6)Hex(4) Fuc(1) NeuAc(1) Complejo	
T323	O-glycan	

Nota: ● Glc ● Gal ■ GlcNAc ▲ Fuc ◆ Neu5Ac

Anexo 5. Mutaciones de la proteína Spike de SARS-CoV-2.

Tabla 8. Mutaciones de la proteína Spike en la variante Delta y Ómicron en comparación con el original de Wuhan.

Variante	Secuencia ID	Mutaciones
Wuhan (Wild Type)	NC_045512.2	Sin mutaciones
Delta (B.1.617.2)	GISAID ID: EPI-ISL-9427681	T19R, G142D, Δ 156-157, R158G, Δ 213-214, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
Omicron (B.1.1.529)	GISAID ID: EPI-ISL-9427016	A67V, Δ 69-70, T95I, G142D, Δ 143-145, N211I, L212V, ins213-214RE, V215P, R216E, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F

Nota: Δ = Delección, *ins* = inserción.

Anexo 6. Compuestos botánicos y plantas andinas

Tabla 9. Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
(-)-4-terpineol	C10H18O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014)
(-)-dioxibrassinin	C11H12N2O2S2	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
(e,e)-farnesol	C15H26O	<i>Piper aduncum</i>	(Pino <i>et al.</i> , 2004)
(e,z)-2,4-decadienal	C10H16O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
(e)-2-decen-1-ol	C10H20O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
(e)-2-octen-1-ol	C8H16O	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
(e)-3-hexenyl acetate	C8H14O2	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Soliés Quispe <i>et al.</i> , 2018)
(e)-anethole	C10H12O	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Gnaphalium viravira</i>	(Arze <i>et al.</i> , 2008; Barbosa <i>et al.</i> , 2008)
(e)-geranyl acetone	C13H22O	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
(e)-nerolidol	C15H26O	<i>Baccharis tricuneata</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Bidens pilosa</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Chusqueira spinosa</i>	(Arze <i>et al.</i> , 2004; Glamočlija <i>et al.</i> , 2011; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1996; Soliés Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016; Xuan y Khanh, 2016)
(z)-2-penten-1-ol	C5H10O	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
(z)-3-hexenyl benzoate	C13H16O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
(z)-3-hexenyl isovalerate	C11H20O2	<i>Mentha spicata</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018)
(z)-jasmone	C11H16O	<i>Mentha spicata</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Boukhebt <i>et al.</i> , 2011)
(z)-nerolidol	C15H26O	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
1-(1h-pyrrol-2-yl)-ethanone	C6H7NO	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
1-(2-furanyl)-ethanone	C6H6O2	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
1-chloropentane	C5H11Cl	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
1-dodecanol	C12H26O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
1-nonanol	C9H20O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
1-nonen-4-ol	C9H18O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
1-octen-3-ol	C8H16O	<i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Medicago sativa</i> , <i>Jacaranda acutifolia</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Benites <i>et al.</i> , 2018; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Guo y Wang, 2020; López <i>et al.</i> , 2011; Mostafa <i>et al.</i> , 2015; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
1-octen-3-one	C8H14O	<i>Cynara scolymus</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
1-octen-3-yl acetate	C10H18O2	<i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i>	(Guo y Wang, 2020; Soliés Quispe <i>et al.</i> , 2018)
1-penten-3-ol	C5H10O	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
1-penten-3-one	C5H8O	<i>Arctium lappa</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
1-phenyl-1-butanol	C10H14O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Bettaieb <i>et al.</i> , 2011)
1-phenyl-1,2-ethanediol	C8H10O2	<i>Cuminum cyminum</i>	(Bettaieb <i>et al.</i> , 2011)
1-tetradecanol	C14H30O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
1-vinylcyclohexane	C8H14	<i>Marrubium vulgare</i>	(Kadri <i>et al.</i> , 2011)
1,2-dihydroxytrideca-5,7,9,11-tetrayne	C13H12O2	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
1,3-benzenediol, 5-chloro-	C6H5ClO2	<i>Cynodon dactylon</i>	(Savadi <i>et al.</i> , 2020)
1,3-propanediol, 2-methyl-2-(1-methylpropyl)-, dicarbamate	C10H20N2O4	<i>Senecio vulgaris</i>	(Hamed <i>et al.</i> , 2019)
1,3,8-p-menthatriene	C10H14	<i>Eucalyptus globulus</i>	(Luiés <i>et al.</i> , 2016)
1,4-butanediol	C4H10O2	<i>Cynodon dactylon</i>	(Mozafari <i>et al.</i> , 2018)
1,8-cineole	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Gnaphalium viravira</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Matricaria recutita</i> , <i>Artemisia absinthium</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Marrubium vulgare</i>	(Almadiy, 2020; Arze <i>et al.</i> , 2008; Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Batish <i>et al.</i> , 2006a; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Benites <i>et al.</i> , 2018; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Derwich <i>et al.</i> , 2009; Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Guo y Wang, 2020; Harkat-Madouri <i>et al.</i> , 2015; Kadri <i>et al.</i> , 2011; Kazemi, 2015; R. Li y Jiang, 2004; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; Sidi-bé <i>et al.</i> , 2001; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012; Snoussi <i>et al.</i> , 2015; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016; Tyagi y Malik, 2011; Wanner <i>et al.</i> , 2010)
1,8-terpin	C10H20O2	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(J. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018)
10-nor-calamenen-10-one	C14H18O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
2-azacyclooctanone	C7H13NO	<i>Rumex crispus</i>	(Idris <i>et al.</i> , 2019)
2-butanone	C4H8O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
2-carene-10-al	C10H14O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014; Hajlaoui <i>et al.</i> , 2010)
2-cyclohexen-1-ol	C6H10O	<i>Taraxacum officinale</i>	(Diéaz <i>et al.</i> , 2018)
2-cyclohexen-1-one	C6H8O	<i>Taraxacum officinale</i>	(Diéaz <i>et al.</i> , 2018)
2-cyclopentene-1,4-dione	C5H4O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
2-ethyl-1-hexanol	C8H18O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Bettaieb <i>et al.</i> , 2011)
2-ethylfuran	C6H8O	<i>Arctium lappa</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate	C18H26O3	<i>Brassica rapa</i>	(Miyazawa <i>et al.</i> , 2005)
2-furancarboxaldehyde, 5-methyl-	C6H6O2	<i>Cynodon dactylon</i>	(Savadi <i>et al.</i> , 2020)
2-heptanol	C7H16O	<i>Jacaranda acutifolia</i>	(Mostafa <i>et al.</i> , 2015)
2-heptanone	C7H14O	<i>Arctium lappa</i> , <i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014; Xia <i>et al.</i> , 2021)
2-hexyn-1-ol	C6H10O	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)



Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
2-hydroxycyclohexyl thiocyanate	C7H11NOS	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
2-indolecarboxylic acid	C9H7NO2	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
2-methoxy-3-(2-methylpropyl)-pyrazine	C9H14N2O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
2-methyl 5-hexenenitrile	C7H11N	<i>Brassica rapa</i>	(Miyazawa <i>et al.</i> , 2005)
2-methyl undecanal	C12H24O	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)
2-methyl-1-hepten-6-one	C8H14O	<i>Lippia alba</i>	(Glamočlija <i>et al.</i> , 2011)
2-methylbutanal	C5H10O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
2-methylfuran	C5H6O	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
2-n-butyl furan	C8H12O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
2-nonanone	C9H18O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
2-oxazolidinethione	C3H5NOS	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
2-pentyl-cyclopentanone	C10H18O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
2-pentylfuran	C9H14O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Arctium lappa</i> , <i>Nicotiana glauca</i> , <i>Matricaria chamomilla</i>	(Heuskin <i>et al.</i> , 2009; Massadeh <i>et al.</i> , 2022; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Xia <i>et al.</i> , 2021)
2-pentyn-1-ol	C5H8O	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
2-phenylethyl isobutanoate	C12H16O2	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
2-phenylethyl isopentanoate	C13H18O2	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
2-propanone	C3H6O	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
2-tridecanone	C13H26O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cymbopogon citratus</i>	(Josphat <i>et al.</i> , 2011; Radulović <i>et al.</i> , 2009)
2,3-dihydro-3-methyl-furan	C5H8O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
2,3-dihydrobenzofuran	C8H8O	<i>Cynodon dactylon</i>	(Mozafari <i>et al.</i> , 2018)
2,3-dimethoxy-1,4-dioxane	C6H12O4	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
2,4-dimethyl-2,4-heptadienal	C9H14O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
2,4,6-trimethylpyridine	C8H11N	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
2,5-dimethylpyrazine	C6H8N2	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
2,5,9-trimethylcycloundeca-4,8 dienone	C14H22O	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
2,6-dimethyl-1,7-octadiene-3,6-diol	C10H18O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
2,6-dimethyl-3,7-octadiene-2,6-diol	C10H18O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
3-coumaric acid	C9H8O3	<i>Taraxacum officinale</i>	(Kenny <i>et al.</i> , 2014)
3-decanol	C10H22O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016)
3-decanone	C10H20O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016)
3-dodecanone	C12H24O	<i>Cynara scolymus</i> , <i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
3-ethoxy-benzaldehyde	C9H10O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
3-ethylthiophene	C6H8S	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
3-furfural	C5H4O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
3-hexen-1-ol acetate	C8H14O2	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
3-hydroxyandrosta-5,7,9(11)-trien-17-one	C19H24O2	<i>Urtica urens</i>	(Gaafar <i>et al.</i> , 2020)
3-indoleacetonitrile	C10H8N2	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
3-indolecarbinol	C9H9NO	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
3-isopropyl phenol	C9H12O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014)
3-methyl-1-butanol	C5H12O	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
3-methyl-1-butanol acetate	C7H14O2	<i>Eucalyptus globulus</i>	(Luiés <i>et al.</i> , 2016)
3-methylbutanal	C5H10O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
3-methylfuran	C5H6O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
3-methylhexanal	C7H14O	<i>Chuquiraga spinosa</i>	(Senatore, 1996)
3-nonen-2-one	C9H16O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
3-octanol	C8H18O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021; Snoussi <i>et al.</i> , 2015; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Soliés Quispe <i>et al.</i> , 2018)
3-octanone	C8H16O	<i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i>	(Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Caprari <i>et al.</i> , 2021)
3-octyl acetate	C10H20O2	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Soliés Quispe <i>et al.</i> , 2018)
3-pentanone	C5H10O	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
3-phenylfuran	C10H8O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
3-pinanone	C10H16O	<i>Araucaria heterophylla</i>	(Elshamy <i>et al.</i> , 2020)
4-(2,6,6-trimethyl-1,3-cyclohexadien-1-yl)-2-butanone	C13H20O	<i>Jacaranda acutifolia</i>	(Mostafa <i>et al.</i> , 2015)
4-(5-methyl-2-furanyl)-2-butanone	C9H12O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
4-epi-cubebol	C15H26O	<i>Xanthium spinosum</i>	(Andreani <i>et al.</i> , 2017)
4-methyl-benzaldehyde	C8H8O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
4-pentenyl	C5H8	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
5-ethyl-2(5h)-furanone	C6H8O2	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
5-feruloylquinic acid	C17H20O9	<i>Prunus serotina</i>	(Brozdowski <i>et al.</i> , 2021)
5-methyl-indole	C9H9N	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
5-o-methylhoslundin	C24H20O7	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
5-p-coumaroylquinic acid	C16H18O8	<i>Prunus serotina</i>	(Brozdowski <i>et al.</i> , 2021)
6-methyl-2-heptanone	C8H16O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
6-methyl-5-hepten-2-one	C8H14O	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Bidens pilosa</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Josphat <i>et al.</i> , 2011; López <i>et al.</i> , 2011; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Xuan y Khanh, 2016)
6,10-dimethyl-2-undecanone	C13H26O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
7-hydroxy-4-methyl coumarin	C10H8O3	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one	C6H8O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
8-eudesmol	C15H28O	<i>Baccharis genistelloides</i>	(Chialva y Doglia, 1990)
9-hydroxy-10,12-octadecadienoic acid	C18H32O3	<i>Urtica dioica</i>	(Fargat <i>et al.</i> , 2013)
9-hydroxy-cis-11-octadecenoic acid	C18H34O3	<i>Plantago major</i>	(Samuelsen, 2000)
a-bisabolol	C15H26O	<i>Matricaria recutita</i> , <i>Cynara scolymus</i>	(Can <i>et al.</i> , 2012; Saucier <i>et al.</i> , 2014)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
a-cadinol	C15H26O	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Bidens pilosa</i> , <i>Piper aduncum</i>	(de Almeida <i>et al.</i> , 2009; Sidibé <i>et al.</i> , 2001; Xuan y Khanh, 2016)
a-methyl-γ-butyrolactone	C5H6O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
a-phellandrene	C10H16	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Eucalyptus</i> <i>globulus</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Dysphania</i> <i>ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Baccharis genistelloides</i>	(Almadiy, 2020; Chialva y Doglia, 1990; López <i>et al.</i> , 2011; Lués <i>et al.</i> , 2016; Özcan y Chalchat, 2008; Pinto- re <i>et al.</i> , 2002; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012; Tyagi y Malik, 2011)
a-terpinene	C10H16	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Eucalyptus</i> <i>globulus</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Baccharis ge- nistelloides</i>	(Almadiy, 2020; Chialva y Doglia, 1990; Özcan y Chalchat, 2008; Pinto- re <i>et al.</i> , 2002; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012; Tyagi y Malik, 2011)
a-terpineol	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Eucalyptus</i> <i>globulus</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Ros- marinus officinalis</i> , <i>Chuquiraga spi- nosa</i>	(Harkat-Madouri <i>et al.</i> , 2015; Özcan y Chalchat, 2008; Pintore <i>et al.</i> , 2002; L. B. Rojas y Usubillaga, 1995; Senato- re, 1996; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012; Tolba <i>et al.</i> , 2015; Tyagi y Malik, 2011)
acetic acid	C2H4O2	<i>Arctium lappa</i> , <i>Lavandula angustifo- lia</i>	(Guo y Wang, 2020; Xia <i>et al.</i> , 2021)
acetophenone	C8H8O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
acorenone b	C15H24O	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
ageratochromene	C13H16O3	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
alcanfor	C10H16O	<i>Ambrosia peruviana</i>	(Ruiz <i>et al.</i> , 2015)
allo-aromadendrene epoxide	C15H24O	<i>Lippia alba</i>	(Glamočlija <i>et al.</i> , 2011)
amorpho-4,9-dien-2-ol	C15H24O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
apigenin	C15H10O5	<i>Alcea rosea</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Bi- dens pilosa</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Bac- charis genistelloides</i>	(Abdel-Salam <i>et al.</i> , 2018; Bahramsol- tani <i>et al.</i> , 2018; Hennig <i>et al.</i> , 2011; Or- daz <i>et al.</i> , 2018; Xuan y Khanh, 2016)
apiole	C12H14O4	<i>Cuminum cyminum</i> , <i>Piper aduncum</i>	(Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; de Almeida <i>et al.</i> , 2009)
ar-turmerol	C15H22O	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
arctigenin	C21H24O6	<i>Arctium lappa</i>	(Ferracane <i>et al.</i> , 2010)
artemisia alcohol	C10H18O	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
asarone	C12H16O3	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Almadiy, 2020)
ascorbic acid	C6H8O6	<i>Rumex acetosella</i>	(Özenver <i>et al.</i> , 2020)
azulene	C10H8	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
b-carotene	C40H56	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
b-citronellol	C10H20O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Marrubium</i> <i>vulgare</i>	(Kadri <i>et al.</i> , 2011; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012)
benzaldehyde	C7H6O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Brassica rapa</i> , <i>Arctium lappa</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Cy- nara scolymus</i> , <i>Dysphania ambro- sioides</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Miyazawa <i>et</i> <i>al.</i> , 2005; Mokni <i>et al.</i> , 2019; Radulo- vić <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Xia <i>et al.</i> , 2021; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)



Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
benzeneacetaldehyde	C8H8O	<i>Arctium lappa</i> , <i>Matricaria recutita</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Kazemi, 2015; Xia <i>et al.</i> , 2021; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
benzoic acid	C7H6O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
benzophenone	C13H10O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
benzothiazol	C7H5NS	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
benzyl alcohol	C7H8O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
benzyl benzoate	C14H12O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
benzyl salicylate	C14H12O3	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
benzyl tiglate	C12H14O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)
benzylisoquinoline	C16H13N	<i>Urtica dioica</i>	(M. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018)
bisabolol oxide b	C15H26O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021)
borneol	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Erodium cicutarium</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Clino-podium bolivianum</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Marrubium vulgare</i> , <i>Ambrosia peruviana</i>	(Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; Kadri <i>et al.</i> , 2011; Ljoljić Bilić <i>et al.</i> , 2019; López <i>et al.</i> , 2011; Özcan y Chalchat, 2008; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006; Snoussi <i>et al.</i> , 2015; Solhés Quispe <i>et al.</i> , 2018; Tyagi y Malik, 2011; Yáñez <i>et al.</i> , 2011)
bornyl acetate	C12H20O2	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Mintostachys mollis</i> , <i>Bidens pilosa</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Almadiy, 2020; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Benites <i>et al.</i> , 2018; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Guo y Wang, 2020; Ljoljić Bilić <i>et al.</i> , 2019; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Sidibé <i>et al.</i> , 2001; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Xuan y Khanh, 2016)
bornyl formate	C11H18O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
butanal	C4H8O	<i>Arctium lappa</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
butyl butyrate	C8H16O2	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
butylated hydroxytoluene	C15H24O	<i>Senecio vulgaris</i>	(Hamed <i>et al.</i> , 2019)
caffeine	C8H10N4O2	<i>Plantago major</i>	(Mohamed <i>et al.</i> , 2011)
camphenilone	C9H14O	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
camphol	C10H18O	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Guo y Wang, 2020)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
camphor	C10H16O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Equisetum arvense</i> , <i>Araucaria heterophylla</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Marrubium vulgare</i>	(Almadiy, 2020; Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Elshamy <i>et al.</i> , 2020; Guo y Wang, 2020; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; Kadri <i>et al.</i> , 2011; Kasali <i>et al.</i> , 2001; Luiés <i>et al.</i> , 2016; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Radulović <i>et al.</i> , 2006; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006; Soares <i>et al.</i> , 2017; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
capric acid	C10H20O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
caprylic acid	C8H16O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
carotene	C40H56	<i>Urtica urens</i>	(Gaafar <i>et al.</i> , 2020)
carotol	C15H26O	<i>Cuminum cyminum</i> , <i>Ambrosia peruviana</i>	(Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; R. Li y Jiang, 2004; Wanner <i>et al.</i> , 2010; Yáñez <i>et al.</i> , 2011)
carvacrol	C10H14O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Chenopodium ambrosioides</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Almadiy, 2020; Arena <i>et al.</i> , 2018; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Benites <i>et al.</i> , 2018; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Bezerra <i>et al.</i> , 2019; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Koba <i>et al.</i> , 2009; Mokni <i>et al.</i> , 2019; Özcan y Chalchat, 2008; Senatore, 1995; Soares <i>et al.</i> , 2017; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Wanner <i>et al.</i> , 2010; Zefzoufi <i>et al.</i> , 2020)
carvacrol acetate	C12H16O2	<i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i>	(Benites <i>et al.</i> , 2018; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
carvacrol methyl ether	C11H16O	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Almadiy, 2020)
carvenone oxide	C10H16O2	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Almadiy, 2020)
carveol	C10H16O	<i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i>	(Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021; Senatore, 1996)
carvone	C10H14O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Boukhebtí <i>et al.</i> , 2011; Elechosa <i>et al.</i> , 2017; López <i>et al.</i> , 2011; Luiés <i>et al.</i> , 2016; Olmedo <i>et al.</i> , 2018; Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1995; Snoussi <i>et al.</i> , 2015)
carvone hydrate	C10H16O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
carvotanacetone	C10H16O	<i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Luiés <i>et al.</i> , 2016; Wanner <i>et al.</i> , 2010)
caryophyllene acetate	C17H28O2	<i>Aloysia citrodora</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Bezerra <i>et al.</i> , 2019)
caryophylleneoxide	C12H19NO4	<i>Cuminum cyminum</i>	(R. Li y Jiang, 2004)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
centaureidin	C18H16O8	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
chloromethane	CH3Cl	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
chromolaenin	C15H16O	<i>Baccharis latifolia</i>	(Valarezo <i>et al.</i> , 2013)
chrysanthenone	C10H14O	<i>Artemisia absinthium</i> , <i>Baccharis genistelloides</i>	(Chialva y Doglia, 1990; Derwich <i>et al.</i> , 2009)
chrysanthenyl acetate	C12H18O2	<i>Artemisia absinthium</i>	(Derwich <i>et al.</i> , 2009)
chrysoeriol	C16H12O6	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
cinerolone	C10H14O2	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
cirsimaritin	C17H14O6	<i>Aloysia citrodora</i> , <i>Baccharis genistelloides</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Hennig <i>et al.</i> , 2011)
cis-2-menthenol	C10H18O	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
cis-3-hexen-1-ol	C6H12O	<i>Bidens pilosa</i> , <i>Erythroxylum coca</i>	(Novák y Salemink, 1987; Xuan y Khanh, 2016)
cis-3-hexenyl acetate	C8H14O2	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
cis-calamenen-10-ol	C15H22O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
cis-carveol	C10H16O	<i>Mentha spicata</i>	(Snoussi <i>et al.</i> , 2015)
cis-carvyl acetate	C12H18O2	<i>Mentha spicata</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018)
cis-chrysanthenol	C10H16O	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
cis-chrysanthenyl acetate	C12H18O2	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
cis-dihydrocarvone	C10H16O	<i>Mentha spicata</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Benites <i>et al.</i> , 2018; Elechosa <i>et al.</i> , 2017; López <i>et al.</i> , 2011; Snoussi <i>et al.</i> , 2015)
cis-en-yn-dicycloether	C13H12O2	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
cis-isopulegone	C10H18O	<i>Minthostachys mollis</i>	(Benites <i>et al.</i> , 2018)
cis-linalool oxide	C10H18O2	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Barbosa <i>et al.</i> , 2008; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
cis-linalool oxide (furanoid)	C10H18O2	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
cis-linalool oxide (pyranoid)	C10H18O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
cis-menthone	C10H18O	<i>Minthostachys mollis</i>	(Mora <i>et al.</i> , 2009)
cis-p-menth-2-en-1-ol	C10H18O	<i>Mentha spicata</i> , <i>Piper aduncum</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Snoussi <i>et al.</i> , 2015; Valadares <i>et al.</i> , 2018)
cis-p-menth-2-en-1,8-diol	C10H18O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
cis-p-menth-2,8-dienol	C10H16O	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Mokni <i>et al.</i> , 2019)
cis-p-mentha-2,8-diene-1-ol	C10H16O	<i>Lippia alba</i>	(López <i>et al.</i> , 2011)
cis-pinene hydrate	C10H18O	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
cis-piperitol	C10H18O	<i>Cynara scolymus</i> , <i>Piper aduncum</i>	(Pino <i>et al.</i> , 2004)
cis-piperitone epoxide	C10H16O2	<i>Minthostachys mollis</i> , <i>Marrubium vulgare</i>	(Benites <i>et al.</i> , 2018; Morteza-Semnani <i>et al.</i> , 2008)
cis-rose oxide	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
cis-sabinene hydrate	C10H18O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Clino-podium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Hajlaoui <i>et al.</i> , 2010; Mokni <i>et al.</i> , 2019; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Snoussi <i>et al.</i> , 2015; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Valadares <i>et al.</i> , 2018; Wanner <i>et al.</i> , 2010)
cis-verbenol	C10H16O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Araucaria heterophylla</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Elshamy <i>et al.</i> , 2020; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014)
citronellol	C10H20O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Barbosa <i>et al.</i> , 2008; Batish <i>et al.</i> , 2006a; Batish <i>et al.</i> , 2006b; Elechosa <i>et al.</i> , 2017; Ljolić Bilić <i>et al.</i> , 2019; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; Tolba <i>et al.</i> , 2015)
citronellyl acetate	C12H22O2	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Batish <i>et al.</i> , 2006a; Batish <i>et al.</i> , 2006b; Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012)
citronellyl butanoate	C14H26O2	<i>Marrubium vulgare</i>	(Kadri <i>et al.</i> , 2011)
colchicine	C22H25NO6	<i>Plantago major</i>	(Mohamed <i>et al.</i> , 2011)
coumarin	C9H6O2	<i>Plantago major</i> , <i>Lavandula angustifolia</i>	(Guo y Wang, 2020; Mohamed <i>et al.</i> , 2011)
cryptomeridiol	C15H28O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)
cryptone	C9H14O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
cubebol	C15H26O	<i>Lippia alba</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Xanthium spinosum</i>	(Andreani <i>et al.</i> , 2017; Glamočlija <i>et al.</i> , 2011; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016)
cubenol	C15H26O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Baccharis latifolia</i> , <i>Ambrosia peruviana</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Pino <i>et al.</i> , 2004; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Valarezo <i>et al.</i> , 2013; Yáñez <i>et al.</i> , 2011)
cuminal	C10H12O	<i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Cuminum cyminum</i>	(Harkat-Madouri <i>et al.</i> , 2015; R. Li y Jiang, 2004)
cuminic acid	C10H12O2	<i>Cuminum cyminum</i>	(Wanner <i>et al.</i> , 2010)
cyclamen aldehyde	C13H18O	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)
cyclocolorenone	C15H22O	<i>Xanthium spinosum</i>	(Andreani <i>et al.</i> , 2017)
d-decalactone	C10H18O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
d-limonene	C10H16	<i>Araucaria heterophylla</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i>	(Arena <i>et al.</i> , 2018; Elkady y Ayoub, 2018; Elshamy <i>et al.</i> , 2020)
daidzein	C15H10O4	<i>Mentha spicata</i>	(Cirlini <i>et al.</i> , 2016)
decan-2-one	C10H20O	<i>Chuiraga spinosa</i>	(Senatore, 1996)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
decanal	C10H20O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Arctium lappa</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Bidens pilosa</i> , <i>Chuiriraga spinosa</i> , <i>Xanthium spinosum</i> , <i>Jacaranda acutifolia</i>	(Andreani <i>et al.</i> , 2017; Mostafa <i>et al.</i> , 2015; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1996; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Xia <i>et al.</i> , 2021; Xuan y Khanh, 2016)
dehydro-1,8-cineole	C10H16O	<i>Baccharis tricuneata</i>	(Arze <i>et al.</i> , 2004)
dehydro-sesquiceneole	C15H24O	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Stanojevic <i>et al.</i> , 2016)
dehydrodiconiferyl alcohol	C20H22O6	<i>Urtica dioica</i>	(M. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018)
dehydrovomifoliol	C13H18O3	<i>Acanthoxanthium spinosum</i>	(Yuan <i>et al.</i> , 2018)
dendrolasin	C15H22O	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Heuskin <i>et al.</i> , 2009)
dibenzofuran	C12H8O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
dicyclohexyl-methanone	C13H22O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
diethyl phthalate	C12H14O4	<i>Taraxacum officinale</i>	(Dréaz <i>et al.</i> , 2018)
dihydro-3-(2h)-thiophenone	C4H6OS	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
dihydro-b-ionone	C13H22O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
dihydroactinidiolide	C11H16O2	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cynara scolymus</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
dihydrocarveol	C10H18O	<i>Mentha spicata</i> , <i>Minthostachys mollis</i>	(Benites <i>et al.</i> , 2018; Snoussi <i>et al.</i> , 2015)
dihydrocarveol acetate	C12H20O2	<i>Minthostachys mollis</i>	(Benites <i>et al.</i> , 2018)
dihydroedulana	C13H22O	<i>Mentha spicata</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018)
dihydrofarnesal	C15H26O	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012)
dihydrokaempferol	C15H12O6	<i>Alcea rosea</i>	(Abdel-Salam <i>et al.</i> , 2018)
dihydrotagetone	C10H18O	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Arena <i>et al.</i> , 2018)
dihydroxyacetone	C3H6O3	<i>Cynodon dactylon</i>	(Mozafari <i>et al.</i> , 2018)
dillapiol	C12H14O4	<i>Piper aduncum</i>	(Valadares <i>et al.</i> , 2018)
diosmetin	C16H12O6	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
dl-isopulegol	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(J. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018)
docosaheptaenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester	C69H98O6	<i>Urtica urens</i>	(Gaafar <i>et al.</i> , 2020)
dodecamethylcyclohexasiloxane	C12H36O6Si6	<i>Urtica urens</i>	(Gaafar <i>et al.</i> , 2020)
dodecan-2-one	C12H24O	<i>Chuiriraga spinosa</i>	(Senatore, 1996)
dodecanal	C12H24O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Xanthium spinosum</i>	(Andreani <i>et al.</i> , 2017; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
dodecanoic acid	C12H24O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
dodecenedioic acid	C12H20O4	<i>Urtica dioica</i>	(Farag <i>et al.</i> , 2013)
elemicin	C12H16O3	<i>Piper aduncum</i>	(Pino <i>et al.</i> , 2004)
elemol	C15H26O	<i>Baccharis tricuneata</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Baccharis genistelloides</i>	(Arze <i>et al.</i> , 2004; Chialva y Doglia, 1990; Sidibé <i>et al.</i> , 2001)
endo-1-bourbonanol	C15H26O	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
epi-cedrol	C15H26O	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
epi-cubebol	C15H24O	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
epi-cubenol	C15H26O	<i>Piper aduncum</i>	(Pino <i>et al.</i> , 2004)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
epoxylinalol	C10H18O2	<i>Eucalyptus globulus</i>	(Tyagi y Malik, 2011)
espatulenol	C15H24O	<i>Chuquiraga spinosa</i>	(Perez-Chauca <i>et al.</i> , 2020)
estragole	C10H12O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Pintore <i>et al.</i> , 2002; Senatore, 1995)
ethanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-	C9H10O3	<i>Cynodon dactylon</i>	(Savadi <i>et al.</i> , 2020)
ethyl acetate	C4H8O2	<i>Brassica rapa</i>	(Miyazawa <i>et al.</i> , 2005)
ethyl 3-(4-hydroxyphenyl)-propenoate	C11H12O3	<i>Cynodon dactylon</i>	(Mozafari <i>et al.</i> , 2018)
ethyl 3,7,12-trihydroxycholan-24-oate	C26H44O5	<i>Urtica urens</i>	(Gaafar <i>et al.</i> , 2020)
ethyl 9,12,15-octadecatrienoate	C20H34O2	<i>Taraxacum officinale</i>	(Diéaz <i>et al.</i> , 2018)
ethyl linoleate	C20H36O2	<i>Cynodon dactylon</i> , <i>Nicotiana glauca</i> , <i>Jacaranda acutifolia</i>	(Massadeh <i>et al.</i> , 2022; Mostafa <i>et al.</i> , 2015; Mozafari <i>et al.</i> , 2018)
ethyl octanoate	C10H20O2	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
ethyl phenylacetate	C10H12O2	<i>Jacaranda acutifolia</i>	(Mostafa <i>et al.</i> , 2015)
ethylcyclohexane	C8H16	<i>Rumex crispus</i>	(Idris <i>et al.</i> , 2019)
eucarvone	C10H14O	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Mokni <i>et al.</i> , 2019)
eudesm-11-en-4-ol	C15H26O	<i>Chuquiraga spinosa</i>	(Senatore, 1996)
eugenol	C10H12O2	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Erodium cicutarium</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Nicotiana glauca</i> , <i>Marrubium vulgare</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i>	(Batish <i>et al.</i> , 2006a; Batish <i>et al.</i> , 2006b; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Nagy y Svajdlenka, 1998; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1996; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
eupatorin	C18H16O7	<i>Aloysia citrodora</i> , <i>Baccharis genistelloides</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Hennig <i>et al.</i> , 2011)
eupatrin	C18H16O7	<i>Baccharis genistelloides</i>	(Hennig <i>et al.</i> , 2011)
fenchol	C10H18O	<i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Luiés <i>et al.</i> , 2016; Özcan y Chalchat, 2008; Tyagi y Malik, 2011)
fenchone	C10H16O	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Kasali <i>et al.</i> , 2001; Özcan y Chalchat, 2008; Pintore <i>et al.</i> , 2002)
ferulic acid	C10H10O4	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Urtica dioica</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Plantago major</i> , <i>Taraxacum officinale</i> , <i>Chenopodium ambrosioides</i>	(Barros <i>et al.</i> , 2013; Bilić <i>et al.</i> , 2020; M. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018; Kenny <i>et al.</i> , 2014; Mohamed <i>et al.</i> , 2011; Ordaz <i>et al.</i> , 2018)
feruloyl malate	C14H14O8	<i>Urtica dioica</i>	(Farag <i>et al.</i> , 2013)
formic acid	CH2O2	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
furfural	C5H4O2	<i>Arctium lappa</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Cynodon dactylon</i>	(Mozafari <i>et al.</i> , 2018; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Xia <i>et al.</i> , 2021)
genkwanin	C16H12O5	<i>Baccharis genistelloides</i>	(Hennig <i>et al.</i> , 2011)



Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
geraniol	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Chenopodium ambrosioides</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Marrubium vulgare</i>	(Almadiy, 2020; Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Barbosa <i>et al.</i> , 2008; Batish <i>et al.</i> , 2006a; Batish <i>et al.</i> , 2006b; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Josphat <i>et al.</i> , 2011; Kadri <i>et al.</i> , 2011; Kasali <i>et al.</i> , 2001; Koba <i>et al.</i> , 2009; López <i>et al.</i> , 2011; Moreira <i>et al.</i> , 2010; Pinto <i>et al.</i> , 2015; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; Saucier <i>et al.</i> , 2014; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Tyagi y Malik, 2011)
geranyl acetate	C12H20O2	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Barbosa <i>et al.</i> , 2008; Benites <i>et al.</i> , 2018; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Elechosa <i>et al.</i> , 2017; Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Josphat <i>et al.</i> , 2011; López <i>et al.</i> , 2011; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
geranyl acetone	C13H22O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Mokni <i>et al.</i> , 2019; Özcan y Chalchat, 2008; Radulović <i>et al.</i> , 2009)
geranyl propanoate	C13H22O2	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
geranyl tiglate	C15H24O2	<i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Marrubium vulgare</i>	(Kadri <i>et al.</i> , 2011; Mokni <i>et al.</i> , 2019)
germacrene d-4-ol	C15H26O	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Piper aduncum</i>	(Sidibé <i>et al.</i> , 2001; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Valadares <i>et al.</i> , 2018)
glaucarubinone	C25H34O10	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
globulol	C15H26O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Erodium cicutarium</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Matricaria chamomilla</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; de Almeida <i>et al.</i> , 2009; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; Heuskin <i>et al.</i> , 2009; Radulović <i>et al.</i> , 2009; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012)
glycerol 1-palmitate	C19H38O4	<i>Senecio vulgaris</i>	(Hamed <i>et al.</i> , 2019)
hedione	C13H22O3	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
heptanal	C7H14O	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Arctium lappa</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Xia <i>et al.</i> , 2021; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
heptanoic acid	C7H14O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
heptyl propionate	C10H20O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
hexadecylene oxide	C16H32O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014)
hexanal	C6H12O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Arctium lappa</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Özcan y Chalchat, 2008; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Xia <i>et al.</i> , 2021; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
hexanoic acid	C6H12O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
hexyl 3-methyl butanoate	C11H22O2	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)



Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
hexyl acetate	C8H16O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
hexyl butanoate	C10H20O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
hexyl hexanoate	C12H24O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021)
hexyl salicylate	C13H18O3	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
hexyl tiglate	C11H20O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021)
hexyl valerate	C11H22O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021)
hispidulin	C16H12O6	<i>Plantago major</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Baccharis genistelloides</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Hennig <i>et al.</i> , 2011; Samuelsen, 2000)
hydroquinone	C6H6O2	<i>Cynodon dactylon</i>	(Savadi <i>et al.</i> , 2020)
indole	C8H7N	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Brassica rapa</i> , <i>Cynara scolymus</i>	(Miyazawa <i>et al.</i> , 2005; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016)
intermedine	C15H25NO5	<i>Aristeguetia gayana</i>	(Colegate <i>et al.</i> , 2015)
iso-isopulegol	C10H18O	<i>Cymbopogon citratus</i>	(Gbenou <i>et al.</i> , 2013)
iso-menthone	C10H18O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Matricaria chamomilla</i>	(Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016)
iso-piperitenone	C10H14O	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
isoamyl hexanoate	C11H22O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Ljoljić Bilić <i>et al.</i> , 2019)
isoaromadendrene epoxide	C15H24O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
isoascaridol	C10H16O2	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	(Koba <i>et al.</i> , 2009)
isoascaridole	C10H16O2	<i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Marrubium vulgare</i>	(Bezerra <i>et al.</i> , 2019; Morteza-Semnani <i>et al.</i> , 2008; Zefzoufi <i>et al.</i> , 2020)
isobornyl acetate	C12H20O2	<i>Mentha spicata</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Marrubium vulgare</i>	(Mokni <i>et al.</i> , 2019; Morteza-Semnani <i>et al.</i> , 2008; Snoussi <i>et al.</i> , 2015)
isobutyl hexanoate	C10H20O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Ljoljić Bilić <i>et al.</i> , 2019)
isocarnosol	C20H26O4	<i>Lepechinia meyenii</i>	(Serrano <i>et al.</i> , 2021)
isocitronellene	C10H18	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)
isodihydrocarvone	C10H16O	<i>Minthostachys spicata</i>	(Senatore, 1995)
isoisopulegol	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(Batish <i>et al.</i> , 2006a; Batish <i>et al.</i> , 2006b; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012)
isolariciresinol	C20H24O6	<i>Urtica dioica</i>	(M. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018)
isolimonene	C10H16	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(Batish <i>et al.</i> , 2006a; Batish <i>et al.</i> , 2006b)
isophorone	C9H14O	<i>Cynara scolymus</i> , <i>Bidens pilosa</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014; Xuan y Khanh, 2016)
isoprene	C5H8	<i>Medicago sativa</i>	(D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
isopropyl alcohol	C3H8O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
isopulegol	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Cymbopogon citratus</i>	(Batish <i>et al.</i> , 2006a; Batish <i>et al.</i> , 2006b; Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Tolba <i>et al.</i> , 2015)
isopulegone	C10H16O	<i>Cuminum cyminum</i>	(R. Li y Jiang, 2004)
isopulegyl acetate	C12H20O2	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(Tolba <i>et al.</i> , 2015)
isorhamnetin	C16H12O7	<i>Erodium cicutarium</i>	(Bilić <i>et al.</i> , 2020)



Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
isosakuranetin	C16H14O5	<i>Ageratina sternbergiana</i>	(Ramawat, 2019)
isothujol	C10H18O	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021)
isothymol methyl ether	C11H16O	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
jaceosidin	C17H14O7	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
junenol	C15H26O	<i>Chuiriraga spinosa, Ambrosia peruviana</i>	(Senatore, 1996; Yáñez <i>et al.</i> , 2011)
juniper camphor	C15H26O	<i>Cymbopogon citratus</i>	(Barbosa <i>et al.</i> , 2008)
kaempferol	C15H10O6	<i>Erodium cicutarium, Melissa officinalis, Plantago major, Capsella bursa-pastoris</i>	(Bilić <i>et al.</i> , 2020; Grosso <i>et al.</i> , 2011; Mohamed <i>et al.</i> , 2011; Ordaz <i>et al.</i> , 2018)
l-pinocarveol	C10H16O	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Mokni <i>et al.</i> , 2019)
l-verbenone	C10H14O	<i>Araucaria heterophylla</i>	(Elshamy <i>et al.</i> , 2020)
lavandulol	C10H18O	<i>Lavandula angustifolia, Rosmarinus officinalis</i>	(Guo y Wang, 2020; Pintore <i>et al.</i> , 2002)
lavandulyl acetate	C12H20O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021; Guo y Wang, 2020)
lavandulyl isovalerate	C15H26O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021)
lavandulyl propionate	C13H22O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
lavender lactone	C7H10O2	<i>Erodium cicutarium, Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
ledol	C15H26O	<i>Cynara scolymus, Piper aduncum, Baccharis genistelloides</i>	(Chialva y Doglia, 1990; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; Saucier <i>et al.</i> , 2014)
levoglucosenone	C6H6O3	<i>Cynodon dactylon</i>	(Savadi <i>et al.</i> , 2020)
limonene	C10H16	<i>Eucalyptus citriodora, Minthostachys spicata, Eucalyptus globulus, Mentha spicata, Baccharis tricuneata, Cymbopogon citratus, Gnaphalium viravira, Salvia officinalis, Lavandula angustifolia, Matricaria recutita, Lippia alba, Minthostachys mollis, Clinopodium bolivianum, Cuminum cuminum, Baccharis buxifolia, Nicotiana glauca, Aloysia citrodora, Piper aduncum, Matricaria chamomilla, Dysphania ambrosioides, Rosmarinus officinalis, Baccharis genistelloides, Baccharis latifolia, Xanthium spinosum, Jacaranda acutifolia</i>	(Almadiy, 2020; Andreani <i>et al.</i> , 2017; Arze <i>et al.</i> , 2008; Arze <i>et al.</i> , 2004; Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Batish <i>et al.</i> , 2006a; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Benites <i>et al.</i> , 2018; Bezerra <i>et al.</i> , 2019; Chialva y Doglia, 1990; Dávila <i>et al.</i> , 2008; Elechosa <i>et al.</i> , 2017; Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Guo y Wang, 2020; Hajlaoui <i>et al.</i> , 2010; Heuskin <i>et al.</i> , 2009; Kazemi, 2015; R. Li y Jiang, 2004; López <i>et al.</i> , 2011; Mokni <i>et al.</i> , 2019; Mora <i>et al.</i> , 2009; Mostafa <i>et al.</i> , 2015; Navickiene <i>et al.</i> , 2006; Pino <i>et al.</i> , 2004; Pinto <i>et al.</i> , 2015; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; J. Rojas <i>et al.</i> , 2007; Senatore, 1995; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012; Snoussi <i>et al.</i> , 2015; Soares <i>et al.</i> , 2017; Solés Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016; Tolba <i>et al.</i> , 2015; Tyagi y Malik, 2011; Valarezo <i>et al.</i> , 2013; Wanner <i>et al.</i> , 2010; Zefzoufi <i>et al.</i> , 2020)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
linalool	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Erodium cicutarium</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Equisetum arvense</i> , <i>Baccharis tricusneata</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinochodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Baccharis buxifolia</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Marrubium vulgare</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i> , <i>Baccharis genistelloides</i> , <i>Baccharis latifolia</i>	(Arze <i>et al.</i> , 2004; Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Barbosa <i>et al.</i> , 2008; Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Batish <i>et al.</i> , 2006a; Batish <i>et al.</i> , 2006b; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Chaudhary <i>et al.</i> , 2014; Chialva y Doglia, 1990; Dávila <i>et al.</i> , 2008; Elechosa <i>et al.</i> , 2017; Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Guo y Wang, 2020; Hajlaoui <i>et al.</i> , 2010; Harkat-Madouri <i>et al.</i> , 2015; J. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018; Josphat <i>et al.</i> , 2011; Kasali <i>et al.</i> , 2001; R. Li y Jiang, 2004; Ljolić Bilić <i>et al.</i> , 2019; López <i>et al.</i> , 2011; Moreira <i>et al.</i> , 2010; Nagy y Svajdenka, 1998; Navickiene <i>et al.</i> , 2006; Olmedo <i>et al.</i> , 2018; Özcan y Chalchat, 2008; Perez-Chauca <i>et al.</i> , 2020; Pino <i>et al.</i> , 2004; Pinto <i>et al.</i> , 2015; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Radulović <i>et al.</i> , 2006; L. B. Rojas y Usubillaga, 1995; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006; H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012; Snoussi <i>et al.</i> , 2015; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solés Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Tyagi y Malik, 2011; Valarezo <i>et al.</i> , 2013)
linalyl acetate	C12H20O2	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021; Guo y Wang, 2020; Kasali <i>et al.</i> , 2001; Ljolić Bilić <i>et al.</i> , 2019)
linalyl propionate	C13H22O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
linoleic acid	C18H32O2	<i>Plantago major</i> , <i>Cynodon dactylon</i>	(Mozafari <i>et al.</i> , 2018; Samuelsen, 2000)
loliolide	C11H16O3	<i>Acanthoxanthium spinosum</i>	(Yuan <i>et al.</i> , 2018)
longifolol	C15H26O	<i>Nicotiana glauca</i>	(Massadeh <i>et al.</i> , 2022)
luteolin 7-o-rutinoside		<i>Salvia officinalis</i> , <i>Cynara scolymus</i>	(Martins <i>et al.</i> , 2015; Schütz <i>et al.</i> , 2004)
m-acetanisole	C9H10O2	<i>Brassica rapa</i>	(Miyazawa <i>et al.</i> , 2005)
m-cymen-8-ol	C10H14O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
m-xylene	C8H10	<i>Rumex crispus</i>	(Idris <i>et al.</i> , 2019)
majoroside	C17H24O10	<i>Plantago major</i>	(Samuelsen, 2000)
maltol	C6H6O3	<i>Cynodon dactylon</i>	(Mozafari <i>et al.</i> , 2018)
massoia lactone	C10H16O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
mayurone	C14H20O	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
megastigma-4,6(z),8(z)-triene	C13H20	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
megastigmatrienone	C13H18O	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
menthol	C10H20O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Matricaria chamomilla</i>	(Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016; Tyagi y Malik, 2011)
menthone	C10H18O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Equisetum arvense</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i>	(Ljolić Bilić <i>et al.</i> , 2019; Olmedo <i>et al.</i> , 2018; Radulović <i>et al.</i> , 2006; L. B. Rojas y Usubillaga, 1995; Senatore, 1995, 1996; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solés Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016)
menthyl acetate	C12H22O2	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Matricaria chamomilla</i>	(Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solés Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016)
methanethiol	CH4S	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
methyl (e)-cinnamate	C10H10O2	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solés Quispe <i>et al.</i> , 2018)
methyl (z)-cinnamate	C10H10O2	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solés Quispe <i>et al.</i> , 2018)
methyl 2-oxohexadecanoate	C17H32O3	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
methyl 2-phenethyl ether	C9H12O	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solés Quispe <i>et al.</i> , 2018)
methyl decanoate	C11H22O2	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
methyl dodecanoate	C13H26O2	<i>Jacaranda acutifolia</i>	(Mostafa <i>et al.</i> , 2015)
methyl jasmonate	C13H20O3	<i>Rosmarinus officinalis</i>	(Özcan y Chalchat, 2008)
methyl linoleate	C19H34O2	<i>Bidens pilosa</i> , <i>Jacaranda acutifolia</i>	(Mostafa <i>et al.</i> , 2015; Xuan y Khanh, 2016)
methyl phenylacetate	C9H10O2	<i>Jacaranda acutifolia</i>	(Mostafa <i>et al.</i> , 2015)
methyl salicylate	C8H8O3	<i>Jacaranda acutifolia</i> , <i>Erythroxylum coca</i>	(Mostafa <i>et al.</i> , 2015; Novák y Salemink, 1987)
methyl tetradecanoate	C15H30O2	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Jacaranda acutifolia</i>	(Mostafa <i>et al.</i> , 2015; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
methyl tiglate	C6H10O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)
methylene chloride	CH2Cl2	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
methyleugenol	C11H14O2	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i>	(Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1996)
methyloisoeugenol	C11H14O2	<i>Chuquiraga spinosa</i>	(Senatore, 1996)
methylpyrazine	C5H6N2	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
mussaenoside	C17H26O10	<i>Lippia alba</i>	(Gomes <i>et al.</i> , 2019)
muurolol	C15H26O	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021)
myrcenol	C10H18O	<i>Cymbopogon citratus</i>	(Kasali <i>et al.</i> , 2001)
myristic acid	C14H28O2	<i>Brassica rapa</i>	(Miyazawa <i>et al.</i> , 2005)
myristicin	C11H12O3	<i>Piper aduncum</i>	(de Almeida <i>et al.</i> , 2009; Valadares <i>et al.</i> , 2018)
myrtenal	C10H14O	<i>Araucaria heterophylla</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Cuminum cyminum</i>	(Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Chaudhary <i>et al.</i> , 2014; Elshamy <i>et al.</i> , 2020; Hajlaoui <i>et al.</i> , 2010)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
myrtenol	C10H16O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Baccharis latifolia</i>	(Almadiy, 2020; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; R. Li y Jiang, 2004; Ljoljić Bilić <i>et al.</i> , 2019; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; J. Rojas <i>et al.</i> , 2007; Senatore, 1995; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
myrtenyl acetate	C12H18O2	<i>Cuminum cyminum</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014)
n-heptanol	C7H16O	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Mokni <i>et al.</i> , 2019)
n-hexanol	C6H14O	<i>Brassica rapa</i> , <i>Cynara scolymus</i>	(Miyazawa <i>et al.</i> , 2005; Nassar <i>et al.</i> , 2013)
n-hexyl 2-methyl butyrate	C11H22O2	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
n-methoxyspirobrassinol	C12H14N2O2S2R	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
n-methylpyrrole	C5H7N	<i>Erythroxylum coca</i>	(Novák y Salemink, 1987)
n-octanol	C8H18O	<i>Aloysia citrodora</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Mokni <i>et al.</i> , 2019; Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
n, n-dimethylbenzylamine	C9H13N	<i>Erythroxylum coca</i>	(Novák y Salemink, 1987)
naringenin	C15H12O5	<i>Plantago major</i>	(Mohamed <i>et al.</i> , 2011)
neomenthol	C10H20O	<i>Cymbopogon citratus</i>	(Kasali <i>et al.</i> , 2001)
neoolivil	C20H24O7	<i>Urtica dioica</i>	(M. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018)
nepetalactone	C10H14O2	<i>Minthostachys spicata</i>	(Senatore, 1995)
nerol	C10H18O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Marrubium vulgare</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Josphat <i>et al.</i> , 2011; Kasali <i>et al.</i> , 2001; López <i>et al.</i> , 2011; Morteza-Semnani <i>et al.</i> , 2008; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014)
nerol oxide	C10H16O	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)
neryl acetate	C12H20O2	<i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Marrubium vulgare</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Guo y Wang, 2020; Kadri <i>et al.</i> , 2011; López <i>et al.</i> , 2011; Pintore <i>et al.</i> , 2002)
nonanal	C9H18O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Equisetum arvense</i> , <i>Arctium lappa</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Bidens pilosa</i> , <i>Medicago sativa</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i> , <i>Xanthium spinosum</i>	(Andreani <i>et al.</i> , 2017; Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Radulović <i>et al.</i> , 2006; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1996; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Xia <i>et al.</i> , 2021; Xuan y Khanh, 2016; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
nonanoic acid	C9H18O2	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Matricaria chamomilla</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
nopinone	C9H14O	<i>Cuminum cyminum</i>	(R. Li y Jiang, 2004)
o-cymen-5-ol	C10H14O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014)
o-xylene	C8H10	<i>Rumex crispus</i>	(Idris <i>et al.</i> , 2019)
octanal	C8H16O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1996; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)



Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
oxophorone	C9H12O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
p-coumaric acid	C9H8O3	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Bilić <i>et al.</i> , 2020; Rita <i>et al.</i> , 2018)
p-cresol	C7H8O	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Soares <i>et al.</i> , 2017)
p-cymen-7-ol	C10H14O	<i>Cuminum cyminum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014; Mokni <i>et al.</i> , 2019)
p-cymen-8-ol	C10H14O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Chusqueira spinosa</i>	(Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Mokni <i>et al.</i> , 2019; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1996; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Zefzoufi <i>et al.</i> , 2020)
p-hydroxybenzoic acid	C7H6O3	<i>Erodium cicutarium</i>	(Bilić <i>et al.</i> , 2020)
p-isopropylphenol	C9H12O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Wanner <i>et al.</i> , 2010)
p-menth-1-en-3-ol	C10H18O	<i>Piper aduncum</i>	(Valadares <i>et al.</i> , 2018)
p-menth-1,5-dien-8-ol	C10H16O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
p-menth-2-en-1-ol	C10H18O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Chaudhary <i>et al.</i> , 2014; R. Li y Jiang, 2004)
p-menth-2-en-7-ol	C10H18O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014)
p-menth-4(8)-en-9-ol	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(J. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018)
p-mentha-1,3-dien-7-al	C10H14O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Wanner <i>et al.</i> , 2010)
p-mentha-1,4-dien-7-ol	C10H16O	<i>Cuminum cyminum</i>	(R. Li y Jiang, 2004; Wanner <i>et al.</i> , 2010)
p-mentha-1(7),8-diene	C10H16	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Mokni <i>et al.</i> , 2019)
p-mentha-1(7),8(10)-dien-9-ol	C10H16O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
p-mentha-3,8-diene	C10H16	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012)
p-menthane-3,8-diol	C10H20O2	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(H. P. Singh <i>et al.</i> , 2012; Tolba <i>et al.</i> , 2015)
p-methoxyacetophenone	C9H10O2	<i>Chusqueira spinosa</i>	(Senatore, 1996)
p-methylacetophenone	C9H10O	<i>Chusqueira spinosa</i>	(Senatore, 1996)
p-vinylguaiaicol	C9H10O2	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
p-xylene	C8H10	<i>Rumex crispus</i>	(Idris <i>et al.</i> , 2019)
palustrol	C15H26O	<i>Baccharis genistelloides</i>	(Chialva y Doglia, 1990)
pantolactone	C6H10O3	<i>Cynodon dactylon</i>	(Savadi <i>et al.</i> , 2020)
patchouli alcohol	C15H26O	<i>Chusqueira spinosa</i>	(Senatore, 1996)
pectolinarigenin	C17H14O6	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
pentadecanal	C15H30O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Bidens pilosa</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Xuan y Khanh, 2016)
pentadecanoic acid	C15H30O2	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Jacaranda acutifolia</i>	(Mostafa <i>et al.</i> , 2015; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
pentanal	C5H10O	<i>Arctium lappa</i> , <i>Medicago sativa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021; D.-S. Yang <i>et al.</i> , 2021)
pentanoic acid, 4-oxo-	C5H8O3	<i>Cynodon dactylon</i>	(Savadi <i>et al.</i> , 2020)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
phellandral	C10H16O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Hajlaoui <i>et al.</i> , 2010; R. Li y Jiang, 2004)
phenol	C6H6O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Arctium lappa</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Xia <i>et al.</i> , 2021)
phenyl ethyl alcohol	C8H10O	<i>Brassica rapa</i>	(Miyazawa <i>et al.</i> , 2005)
phenylacetic acid	C8H8O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
phenylethyl acetate	C10H12O2	<i>Cymbopogon citratus</i>	(Gbenou <i>et al.</i> , 2013)
pinocamphone	C10H16O	<i>Salvia officinalis</i>	(Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009)
pinocarveol	C10H16O	<i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Cuminum cyminum</i>	(El-Ghorab <i>et al.</i> , 2010; Tyagi y Malik, 2011)
pinocarvone	C10H14O	<i>Araucaria heterophylla</i> , <i>Artemisia absinthium</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Derwich <i>et al.</i> , 2009; Elkady y Ayoub, 2018; R. Li y Jiang, 2004; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Soares <i>et al.</i> , 2017)
pinocarvyl acetate	C12H18O2	<i>Rosmarinus officinalis</i>	(Pintore <i>et al.</i> , 2002)
pinoresinol	C20H22O6	<i>Urtica dioica</i>	(M. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018)
piperitenone	C10H14O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Benites <i>et al.</i> , 2018; López <i>et al.</i> , 2011; Mora <i>et al.</i> , 2009; Özcan y Chalchat, 2008; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1995; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solés Quispe <i>et al.</i> , 2018)
piperitone	C10H16O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i>	(Almadiy, 2020; Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Benites <i>et al.</i> , 2018; de Almeida <i>et al.</i> , 2009; Glamočlija <i>et al.</i> , 2011; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; Harkat-Madouri <i>et al.</i> , 2015; López <i>et al.</i> , 2011; Mora <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1995, 1996; Soares <i>et al.</i> , 2017; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solés Quispe <i>et al.</i> , 2018; Valadares <i>et al.</i> , 2018)
piperitone oxide	C10H16O2	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Almadiy, 2020)
platyphyllenone	C19H20O3	<i>Alnus acuminata</i>	(Ren <i>et al.</i> , 2017)
plectaniaxanthin	C40H56O2	<i>Urtica urens</i>	(Gaafar <i>et al.</i> , 2020)
precocene 1	C12H14O2	<i>Bidens pilosa</i>	(Xuan y Khanh, 2016)
prenopsan-8-ol	C15H26O	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)
propanal	C3H6O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
propanedioic acid, phenyl-	C9H8O4	<i>Cynodon dactylon</i>	(Savadi <i>et al.</i> , 2020)
propanoic acid, 2-oxo-	C3H4O3	<i>Cynodon dactylon</i>	(Savadi <i>et al.</i> , 2020)
propiophenone	C9H10O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)
propyl butyrate	C7H14O2	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
pseudoionone	C13H20O	<i>Cynara scolymus</i>	(Saucier <i>et al.</i> , 2014)



Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
pulegone	C10H16O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clino-podium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Benites <i>et al.</i> , 2018; R. Li y Jiang, 2004; Mora <i>et al.</i> , 2009; Senatore, 1995, 1996; Snoussi <i>et al.</i> , 2015; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
pyrazinamide	C5H5N3O	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
pyridine	C5H5N	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
quinic acid	C7H12O6	<i>Lepechinia meyenii</i> , <i>Taraxacum officinale</i>	(Aabideen <i>et al.</i> , 2020; Kenny <i>et al.</i> , 2014; Serrano <i>et al.</i> , 2021)
retinol	C20H30O	<i>Cynodon dactylon</i>	(Mozafari <i>et al.</i> , 2018)
rinderine	C15H25NO5	<i>Aristeguietia gayana</i>	(Colegate <i>et al.</i> , 2015)
rosefuran epoxide	C10H14O2	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Lippia alba</i>	(Glamočlija <i>et al.</i> , 2011; Josphat <i>et al.</i> , 2011; López <i>et al.</i> , 2011)
sabinol	C10H16O	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i>	(Kasali <i>et al.</i> , 2001; Mokni <i>et al.</i> , 2019)
sabinone	C10H14O	<i>Aloysia citrodora</i>	(Elechosa <i>et al.</i> , 2017)
sabinylnyl acetate	C12H18O2	<i>Artemisia absinthium</i>	(Derwich <i>et al.</i> , 2009)
safranal	C10H14O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Cuminum cyminum</i>	(Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; R. Li y Jiang, 2004; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Saucier <i>et al.</i> , 2014)
safrole	C10H10O2	<i>Piper aduncum</i>	(Valadares <i>et al.</i> , 2018)
sakuranetin	C16H14O5	<i>Ageratina sternbergiana</i>	(Ramawat, 2019)
salviadienol	C15H24O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
salvigenin	C18H16O6	<i>Ageratina gilbertii</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
santolinatriene	C10H16	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021)
santolinyl acetate	C12H20O2	<i>Marrubium vulgare</i>	(Morteza-Semnani <i>et al.</i> , 2008)
secoisolariciresinol	C20H26O6	<i>Urtica dioica</i>	(M. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018)
sesquirosefuran	C15H22O	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Heuskin <i>et al.</i> , 2009)
sesquisabinene hydrate	C15H26O	<i>Piper aduncum</i>	(Valadares <i>et al.</i> , 2018)
shyobunol	C15H26O	<i>Piper aduncum</i>	(Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016)
sodium ferulate	C10H9NaO4	<i>Taraxacum officinale</i>	(Aabideen <i>et al.</i> , 2020)



Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
spathulenol	C15H24O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Erodium cicutarium</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Matricaria recutita</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Artemisia absinthium</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Bidens pilosa</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Chuireira spinosa</i> , <i>Baccharis genistelloides</i> , <i>Jacaranda acutifolia</i>	(Arena <i>et al.</i> , 2018; Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Can <i>et al.</i> , 2012; Caprari <i>et al.</i> , 2021; Chialva y Doglia, 1990; de Almeida <i>et al.</i> , 2009; Derwich <i>et al.</i> , 2009; Elechosa <i>et al.</i> , 2017; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; Heuskin <i>et al.</i> , 2009; J. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018; Kazemi, 2015; Ljolić Bilić <i>et al.</i> , 2019; Mokni <i>et al.</i> , 2019; Mostafa <i>et al.</i> , 2015; Olmedo <i>et al.</i> , 2018; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; L. B. Rojas y Usubillaga, 1995; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Senatore, 1996; Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006; Snoussi <i>et al.</i> , 2015; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Tolba <i>et al.</i> , 2015; Valadares <i>et al.</i> , 2018; Xuan y Khanh, 2016)
squalene	C30H50	<i>Bidens pilosa</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Xuan y Khanh, 2016)
sulforaphane nitrile	C6H11NOS	<i>Raphanus sativus</i>	(Sangthong <i>et al.</i> , 2017)
supinine	C15H25NO4	<i>Aristeguietia gayana</i>	(Colegate <i>et al.</i> , 2015)
sylvestrene	C10H16	<i>Piper aduncum</i>	(Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016)
syringic acid	C9H10O5	<i>Cynodon dactylon</i> , <i>Taraxacum officinale</i>	(Kenny <i>et al.</i> , 2014; Savadi <i>et al.</i> , 2020)
t-cadinol	C15H26O	<i>Mentha spicata</i> , <i>Cynara scolymus</i>	(Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Saucier <i>et al.</i> , 2014)
t-muurolol	C15H26O	<i>Mentha spicata</i> , <i>Baccharis tricuneata</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Bidens pilosa</i> , <i>Piper aduncum</i>	(Arze <i>et al.</i> , 2004; Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Pino <i>et al.</i> , 2004; Sidibé <i>et al.</i> , 2001; Xuan y Khanh, 2016)
tau-muurolol	C15H26O	<i>Araucaria heterophylla</i> , <i>Gnaphalium viravira</i> , <i>Jacaranda acutifolia</i>	(Arze <i>et al.</i> , 2008; Elkady y Ayoub, 2018; Mostafa <i>et al.</i> , 2015)
teresantalol	C10H16O	<i>Cuminum cyminum</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014)
terpinen-1-ol	C10H18O	<i>Cymbopogon citratus</i>	(Kasali <i>et al.</i> , 2001)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
terpinen-4-ol	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Erodium cicutarium</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Baccharis tricuneata</i> , <i>Araucaria heterophylla</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Baccharis latifolia</i> , <i>Xanthium spinosum</i>	(Almadiy, 2020; Andreani <i>et al.</i> , 2017; Arze <i>et al.</i> , 2004; Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Benites <i>et al.</i> , 2018; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Caprari <i>et al.</i> , 2021; de Almeida <i>et al.</i> , 2009; Elkady y Ayoub, 2018; Gbenou <i>et al.</i> , 2013; Guo y Wang, 2020; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; Ljoljić Bilić <i>et al.</i> , 2019; Mokni <i>et al.</i> , 2019; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Rajeswara Rao <i>et al.</i> , 2003; Saucier <i>et al.</i> , 2014; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Tyagi y Malik, 2011; Valadares <i>et al.</i> , 2018; Valarezo <i>et al.</i> , 2013; Wanner <i>et al.</i> , 2010)
terpinolene	C10H16	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Gnaphalium viravira</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Chenopodium ambrosioides</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Baccharis genistelloides</i> , <i>Baccharis latifolia</i>	(Almadiy, 2020; Arze <i>et al.</i> , 2008; Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; Chialva y Doglia, 1990; Koba <i>et al.</i> , 2009; Luiés <i>et al.</i> , 2016; Pino <i>et al.</i> , 2004; Pintore <i>et al.</i> , 2002; L. B. Rojas y Usubillaga, 1995; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Stanojevic <i>et al.</i> , 2016; Valarezo <i>et al.</i> , 2013; Wanner <i>et al.</i> , 2010)
tetradecanal	C14H28O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
tetradecenoic acid	C14H26O2	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021)
tetrahydrogeranyl acetone	C13H24O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
tetrahydrolinalool	C10H22O	<i>Cymbopogon citratus</i>	(Kasali <i>et al.</i> , 2001)
thuja-2,4(10)-diene	C10H14	<i>Eucalyptus globulus</i>	(Luiés <i>et al.</i> , 2016)
thujol	C10H18O	<i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
thujone	C10H16O	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
thymol	C10H14O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Erodium cicutarium</i> , <i>Minthostachys spicata</i> , <i>Equisetum arvense</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Cynodon dactylon</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Chuiriraga spinosa</i> , <i>Xanthium spinosum</i>	(Almadiy, 2020; Andreani <i>et al.</i> , 2017; Arena <i>et al.</i> , 2018; Benites <i>et al.</i> , 2018; Bettaieb <i>et al.</i> , 2011; J. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018; Mokni <i>et al.</i> , 2019; Özcan y Chalchat, 2008; Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021; Radulović <i>et al.</i> , 2006; Savadi <i>et al.</i> , 2020; Senatore, 1996; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Wanner <i>et al.</i> , 2010; Zefzoufi <i>et al.</i> , 2020)



Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
thymol acetate	C12H16O2	<i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i>	(Benites <i>et al.</i> , 2018; Bezerra <i>et al.</i> , 2019; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
thymol methyl ether	C11H16O	<i>Lavandula angustifolia</i>	(Pokajewicz <i>et al.</i> , 2021)
toluene	C7H8	<i>Arctium lappa</i>	(Xia <i>et al.</i> , 2021)
torilenol	C15H24O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
trans-allo-ocimene	C10H16	<i>Cymbopogon citratus</i>	(Kasali <i>et al.</i> , 2001)
trans-ascaridolglycol	C10H18O2	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Zefzoufi <i>et al.</i> , 2020)
trans-calamenen-10-ol	C15H22O	<i>Bidens pilosa</i> , <i>Piper aduncum</i>	(Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; Xuan y Khanh, 2016)
trans-carveol	C10H16O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Mentha spicata</i> , <i>Lippia alba</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Bardaweel <i>et al.</i> , 2018; Hajlaoui <i>et al.</i> , 2010; Ljiljić Bilić <i>et al.</i> , 2019; López <i>et al.</i> , 2011; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Snoussi <i>et al.</i> , 2015)
trans-dihydrocarvone	C10H18O	<i>Lippia alba</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Benites <i>et al.</i> , 2018; Chaudhary <i>et al.</i> , 2014; Elechosa <i>et al.</i> , 2017; López <i>et al.</i> , 2011)
trans-en-yn-dicycloether	C13H12O2	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)
trans-isopulegone	C10H16O	<i>Minthostachys spicata</i> , <i>Minthostachys mollis</i>	(Mora <i>et al.</i> , 2009; Solis-Quispe <i>et al.</i> , 2016)
trans-linalool oxide (furanoid form)	C10H18O2	<i>Piper aduncum</i>	(Pino <i>et al.</i> , 2004)
trans-p-menth-2-en-1-ol	C10H18O	<i>Piper aduncum</i>	(Pino <i>et al.</i> , 2004)
trans-p-mentha-2,8-diene-1-ol	C10H16O	<i>Lippia alba</i>	(López <i>et al.</i> , 2011)
trans-pinocarveol	C10H16O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Araucaria heterophylla</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Artemisia absinthium</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021; Chaudhary <i>et al.</i> , 2014; Derwich <i>et al.</i> , 2009; Elkady y Ayoub, 2018; Elshamy <i>et al.</i> , 2020; Hajlaoui <i>et al.</i> , 2010; R. Li y Jiang, 2004; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Soares <i>et al.</i> , 2017; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010; Wanner <i>et al.</i> , 2010)
trans-piperitol	C10H18O	<i>Piper aduncum</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Özcan y Chalchat, 2008; Pino <i>et al.</i> , 2004)
trans-piperitone epoxide	C10H16O2	<i>Marrubium vulgare</i>	(Morteza-Semnani <i>et al.</i> , 2008)
trans-piperitone oxide	C10H16O2	<i>Dysphania ambrosioides</i>	(Zefzoufi <i>et al.</i> , 2020)
trans-pulegol	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(Batish <i>et al.</i> , 2006a; Batish <i>et al.</i> , 2006b)
trans-rose oxide	C10H18O	<i>Eucalyptus citriodora</i>	(Tolba <i>et al.</i> , 2015)
trans-sabinene hydrate	C10H18O	<i>Araucaria heterophylla</i> , <i>Minthostachys mollis</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Xanthium spinosum</i>	(Andreani <i>et al.</i> , 2017; Benites <i>et al.</i> , 2018; Elshamy <i>et al.</i> , 2020; Pino <i>et al.</i> , 2004; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018; Wanner <i>et al.</i> , 2010)
trans-sabinol	C10H16O	<i>Artemisia absinthium</i> , <i>Clinopodium bolivianum</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Derwich <i>et al.</i> , 2009; Elechosa <i>et al.</i> , 2017; Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)

Tabla 9 Lista de compuestos botánicos y plantas andinas

Compuesto botánico	Formula	Plantas andinas	Referencias
trans-thujone	C10H16O	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
trans-verbenol	C10H16O	<i>Aloysia citrodora</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Baccharis latifolia</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Pintore <i>et al.</i> , 2002; J. Rojas <i>et al.</i> , 2007)
tributyl acetylcitrate	C20H34O8	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009)
tridecanal	C13H26O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Nicotiana glauca</i> , <i>Xanthium spinosum</i>	(Andreani <i>et al.</i> , 2017; Massadeh <i>et al.</i> , 2022; Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
tridecanoic acid	C13H26O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
trolox	C14H18O4	<i>Rumex acetosella</i>	(Özenver <i>et al.</i> , 2020)
tuberonic acid glucoside	C18H28O9	<i>Lepechinia meyenii</i> , <i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018; Serrano <i>et al.</i> , 2021)
umbellulone	C10H14O	<i>Clinopodium bolivianum</i>	(Solís Quispe <i>et al.</i> , 2018)
undecan-2-one	C11H22O	<i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Chuquiraga spinosa</i>	(Barbosa <i>et al.</i> , 2008; Senatore, 1996)
undecanal	C11H22O	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
undecanoic acid	C11H22O2	<i>Erodium cicutarium</i>	(Radulović <i>et al.</i> , 2009; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
vanillic acid	C8H8O4	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Melissa officinalis</i> , <i>Plantago major</i> , <i>Cynodon dactylon</i> , <i>Taraxacum officinale</i>	(Bilić <i>et al.</i> , 2020; Kenny <i>et al.</i> , 2014; Mohamed <i>et al.</i> , 2011; Ordaz <i>et al.</i> , 2018; Savadi <i>et al.</i> , 2020)
verbenalin	C17H24O10	<i>Aloysia citrodora</i>	(Bahramsoltani <i>et al.</i> , 2018)
verbenene	C10H14	<i>Lippia alba</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Chaudhary <i>et al.</i> , 2014; López <i>et al.</i> , 2011; Pintore <i>et al.</i> , 2002)
verbenol	C10H16O	<i>Cuminum cyminum</i> , <i>Dysphania ambrosioides</i>	(Hajlaoui <i>et al.</i> , 2010; Mokni <i>et al.</i> , 2019)
verbenone	C10H14O	<i>Erodium cicutarium</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Cymbopogon citratus</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i>	(Caprari <i>et al.</i> , 2021; Luis <i>et al.</i> , 2016; Pintore <i>et al.</i> , 2002; Sidibé <i>et al.</i> , 2001; Stojanović-Radić <i>et al.</i> , 2010)
viridiflorol	C15H26O	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Piper aduncum</i> , <i>Baccharis genistelloides</i>	(Ben Farhat <i>et al.</i> , 2009; Chialva y Doglia, 1990; Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016; J. Ibrahim <i>et al.</i> , 2018; Valadares <i>et al.</i> , 2018)
xanthatin	C15H18O3	<i>Acanthoxanthium spinosum</i>	(Romero <i>et al.</i> , 2015)
xanthorrhizol	C15H22O	<i>Cynara scolymus</i>	(Nassar <i>et al.</i> , 2013)
yomogi alcohol	C10H18O	<i>Matricaria chamomilla</i>	(Shams-Ardakani <i>et al.</i> , 2006)



Anexo 7. Constancia



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Alfenas. UNIFAL-MG
Departamento de Física. Instituto de Ciências Exatas. Unidade Educacional II
Av. Jovino Fernandes Sales 2600. Bairro Santa Clara. Alfenas/MG. CEP 37133-840
Fone: +55 (35) 3701-1969 - Fax: +55 (35) 3701-9260



CONSTANCIA

El que suscribe, coordinador del Laboratorio de Modelage Computacional – LaModel, de la Universidad Federal de Alfenas en Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

Hace constar:

Que el Sr. KEWIN OTAZU MAMANI, Identificado con DNI 70003885, como parte del equipo de investigación del Laboratorio de Modelage Computacional, ha realizado el trabajo de investigación, correspondiente a su tesis de grado para optar el título de Licenciado en Biología, titulado “PREDICCIÓN DE LA CAPACIDAD INHIBITORIA DE METABOLITOS DE PLANTAS ANDINAS PERUANAS SOBRE LA PROTEÍNA SPIKE DE SARS-CoV-2 MEDIANTE HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS”, durante los meses de enero a diciembre del 2022.

Se emite la presente constancia a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Alfenas, 28 de diciembre del 2022.

Prof. Dr. Ihosvany Camps
Coordinador Laboratório de Modelage Computacional
Jefe del Departamento de Física
Universidad Federal de Alfenas. UNIFAL-MG. Brasil



Anexo 8. Autorización para repositorio de tesis



Universidad Nacional
del Altiplano Puno



Vicerrectorado
de Investigación



Repositorio
Institucional

AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo Kewin Otazu Mamani
identificado con DNI 70003885 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado
Biología

, informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación para la obtención de Grado
 Título Profesional denominado:

“PREDICCIÓN DE LA CAPACIDAD INHIBITORIA DE METABOLITOS DE PLANTAS ANDINAS PERUANAS
SOBRE LA PROTEÍNA SPIKE DE SARS-COV-2 MEDIANTE HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS

” Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos
los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos,
los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los “Contenidos”) que serán incluidos en el
repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña,
restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar,
reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio
Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de
Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias,
modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad
aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los
Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor
y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total
o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a
favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú
determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o
extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen
necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de
esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 10 de Julio del 2023


FIRMA (obligatoria)



Huella



Anexo 9. Declaración jurada de autenticidad



Universidad Nacional
del Altiplano Puno



Vicerrectorado
de Investigación



Repositorio
Institucional

DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo Kewin Otazu Mamani
identificado con DNI 70003885 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

Biología

, informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación para la obtención de Grado
 Título Profesional denominado:

“PREDICCIÓN DE LA CAPACIDAD INHIBITORIA DE METABOLITOS DE PLANTAS ANDINAS
PERUANAS SOBRE LA PROTEÍNA SPIKE DE SARS-COV-2 MEDIANTE HERRAMIENTAS
BIOINFORMÁTICAS

” Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 10 de Julio del 2023

FIRMA (obligatoria)



Huella