

Análisis *in silico* para inferir plausibles mecanismos de acción antiviral de terpenos
constituyentes del aceite esencial de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson

Germán Andrés Gómez Pabón

Trabajo de Grado para Optar el Título de Biólogo

Directora

Elizabeth Quintero Rueda

Bióloga

Magister en Ciencias Básicas Biomédicas

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias Básicas

Escuela de Biología

Bucaramanga

2026

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	9
1. Objetivos	13
1.1 OBJETIVO GENERAL	13
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
2. Competencias	14
3. Cuerpo del Trabajo	15
3.1. METODOLOGÍA.....	15
3.1.1 Enfoque del estudio:	15
3.1.2 Composición química de AE y EXT.....	15
3.1.3. Glicoproteínas virales.....	16
3.1.4. Preparación de ligandos.....	17
3.1.5 Preparación de proteínas	18
3.1.6 Acoplamiento molecular	18
3.2 RESULTADOS.....	19
3.2.1 Afinidad de unión de terpenos del AE de <i>Lippia alba</i>	19
3.2.2 Interacciones moleculares de los terpenos.....	23
3.2.3 Afinidad de unión de flavonoides del EXT de <i>Lippia alba</i>	31
3.2.4 Interacciones moleculares de los flavonoides	33
3.3 DISCUSIÓN.....	43

4. Conclusiones	50
-----------------------	----

Referencias bibliográficas.....	52
---------------------------------	----

Apéndices.....	63
----------------	----

Lista de Tablas

Tabla 1. Composición química del aceite esencial de <i>Lippia alba</i>	15
Tabla 2. Composición química del extracto de <i>Lippia alba</i>	16
Tabla 3. Energías de unión obtenidas mediante acoplamiento molecular entre los terpenos del AE de <i>Lippia alba</i> y glicoproteínas virales	23
Tabla 4. Sitios de acoplamiento, residuos involucrados y energías de unión de los terpenos del aceite esencial de <i>Lippia alba</i> frente a glicoproteínas virales.....	24
Tabla 5. Energías de unión obtenidas mediante acoplamiento molecular entre los flavonoides de <i>Lippia alba</i> y glicoproteínas virales.....	32
Tabla 6. Sitios de acoplamiento, residuos involucrados y energías de unión de los flavonoides del extracto de <i>Lippia alba</i> frente a glicoproteínas virales.	40

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Mapa de calor de las energías libres de unión de los componentes del AE de <i>Lippia alba</i> con las glicoproteínas de la envoltura de los virus analizados.....	22
Figura 2. Resultados representativos del acoplamiento molecular entre terpenos del AE de <i>Lippia alba</i> y la glicoproteína spike del SARS-CoV-2.....	27
Figura 3. Resultados representativos del acoplamiento molecular entre terpenos del AE de <i>Lippia alba</i> y la proteína HA del virus de la influenza.	28
Figura 4. Resultados representativos del acoplamiento molecular entre terpenos del AE de <i>Lippia alba</i> y la glicoproteína de envoltura gp160 del VIH-1	29
Figura 5. Resultados representativos del acoplamiento molecular entre terpenos del AE de <i>Lippia alba</i> y la proteína de fusión del virus sincitial respiratorio (VSR).	30
Figura 6. Mapa de calor de las energías libres de unión de los componentes del EXT de <i>Lippia alba</i> con las glicoproteínas de la envoltura de los virus analizados	33
Figura 7. Resultados representativos del acoplamiento molecular entre flavonoides del extracto (EXT) de <i>Lippia alba</i> y la glicoproteína spike del SARS-CoV-2	35
Figura 8. Resultados representativos del acoplamiento molecular entre flavonoides del extracto (EXT) de <i>Lippia alba</i> y la proteína HA del virus de la influenza.....	37
Figura 9. Resultados representativos del acoplamiento molecular entre flavonoides del extracto (EXT) de <i>Lippia alba</i> y la glicoproteína de envoltura gp160 del VIH-1.....	38
Figura 10. Resultados representativos del acoplamiento molecular entre flavonoides del extracto (EXT) de <i>Lippia alba</i> y la proteína de fusión (F) del virus sincitial respiratorio (VSR).....	39

Lista de Apéndices

Los apéndices están adjuntos y puede visualizarlos en la base de datos de la biblioteca UIS

Resumen

Título: Análisis *in silico* para inferir plausibles mecanismos de acción antiviral de terpenos constituyentes del aceite esencial de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson*

Autor: Germán Andrés Gómez Pabón**

Palabras Clave: *Lippia alba*, acoplamiento molecular, virus con envoltura, glicoproteínas virales, actividad virucida.

Descripción:

La transmisión de virus con envoltura a través de fómites representa un desafío para el desarrollo de desinfectantes eficaces, sostenibles y de amplio espectro. En este estudio, se empleó acoplamiento molecular para explorar los posibles mecanismos de acción virucida de 29 terpenos y 15 flavonoides derivados del aceite esencial y extracto de *Lippia alba* frente a glicoproteínas de fusión de SARS-CoV-2, Influenza A, VIH-1 y virus sincitial respiratorio. En este trabajo de grado los resultados mostraron que los flavonoides glucosilados presentaron mayores afinidades de unión (-7.44 a -10.40 kcal/mol) en comparación con los terpenos (-5.01 a -7.82 kcal/mol). Esta diferencia se relaciona con la capacidad de los flavonoides para establecer múltiples puentes de hidrógenos, mientras que los terpenos interactúan principalmente mediante interacciones hidrofóbicas. El análisis espacial de los complejos mostró que ambos grupos de metabolitos se unen a dominios estructurales conservados involucrados en la fusión viral, incluyendo péptidos de fusión, regiones heptadéticas (HR1/HR2) y el dominio III. Estas interacciones podrían interferir con los cambios conformacionales requeridos para la entrada de los virus a la célula huésped.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que *Lippia alba* constituye una fuente promisorio de compuestos con potencial actividad virucida y posibles aplicaciones en formulaciones desinfectantes. Sin embargo, se requieren estudios experimentales *in vitro* para validar estos efectos y determinar su eficacia bajo condiciones reales de uso.

*Trabajo de Grado

**Facultad de Ciencias. Escuela de Biología. Biología. Directora: Elizabeth Quintero Rueda. MSc. en Ciencias Básicas Biomédicas.

Abstract

Title: *In silico* analysis to infer plausible antiviral mechanisms of action of terpenes from the essential oil of *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson*

Author: Germán Andrés Gómez Pabón**

Key Words: *Lippia alba*, molecular docking, enveloped viruses, viral glycoproteins, virucidal activity.

Description:

The transmission of enveloped viruses through fomites poses a significant challenge for the development of effective, sustainable, and broad-spectrum disinfectants. This study employed molecular docking to investigate the potential virucidal mechanisms of 29 terpenes and 15 flavonoids derived from the essential oil and extract of *Lippia alba* against the fusion glycoproteins of SARS-CoV-2, Influenza A, HIV-1, and respiratory syncytial virus. Results demonstrated that glycosylated flavonoids exhibited higher binding affinities (-7.44 to -10.40 kcal/mol) compared to terpenes (-5.01 to -7.82 kcal/mol). This difference was attributed to the ability of flavonoids to form multiple hydrogen bonds, whereas terpenes interacted primarily via hydrophobic interactions. Spatial analysis of the complexes revealed that both metabolite groups bound to conserved structural domains involved in viral fusion, including fusion peptides, heptad repeat regions (HR1/HR2), and domain III. These interactions could interfere with the conformational changes required for viral entry into host cells. Collectively, these findings suggest that *Lippia alba* constitutes a promising source of compounds with potential virucidal activity and possible applications in disinfectant formulations. However, experimental *in vitro* studies are required to validate these effects and determine their efficacy under real-world conditions.

* Degree Work

** Faculty of Science. Biology School. Biology. Director: Elizabeth Quintero Rueda. MSc. en Ciencias Básicas Biomédicas.

Introducción

Las enfermedades virales representan una de las principales amenazas para la salud pública mundial, debido a su alta capacidad de transmisión, rápida evolución y significativo impacto en la morbimortalidad humana (Alpuche-Aranda, 2020). Históricamente, la humanidad ha enfrentado pandemias devastadoras causadas por patógenos emergentes y reemergentes, evidenciando la grave vulnerabilidad global ante virus de rápida propagación (Arrizabalaga, 2021). En particular, los virus con envoltura, como el SARS-CoV-2, de la reciente pandemia de COVID-19, el virus de la influenza, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus sincitial respiratorio (VSR), han demostrado una notable capacidad de propagación y adaptación, lo que los convierte en objetivos prioritarios de investigación (Demma et al., 2006; Tejedor-Estupiñán, 2020).

La persistente amenaza de nuevos brotes virales hace necesario el desarrollo y la optimización de estrategias preventivas eficaces para limitar su propagación en la comunidad. En este contexto, la desinfección de superficies contaminadas representa una medida clave en el control de enfermedades infecciosas, dado que diversos patógenos, incluidos virus de alta patogenicidad pueden transmitirse a través de fómites, así como por la inhalación de partículas y aerosoles (Huang et al., 2025; Petrosino, 2021).

Una característica estructural clave de estos virus es la presencia de una bicapa lipídica que alberga glicoproteínas de superficie responsables del reconocimiento del huésped y de la fusión de membranas (Li et al., 2021). Estas glicoproteínas actúan como maquinarias moleculares esenciales para la entrada viral, ya que median los cambios conformacionales necesarios para la infección de la célula huésped. En consecuencia, representan blancos estratégicos tanto para el desarrollo de antivirales como para la inactivación de partículas virales en el ambiente (Castaño et al., 2021; Eckert & Kim, 2001; White et al., 2008).

Tras la pandemia de COVID-19, el interés en métodos efectivos y seguros para la desinfección de superficies ha aumentado significativamente (Bailey et al., 2021). En este contexto, los desinfectantes a base de alcohol, como el etanol e isopropanol, han sido ampliamente utilizados debido a su eficacia frente a virus con envoltura. Su actividad virucida se atribuye a la capacidad de alterar la integridad de la bicapa lipídica viral y desnaturalizar proteínas estructurales, incluyendo glicoproteínas involucradas en el reconocimiento y la entrada a la célula huésped (Golin et al., 2020). Sin embargo, su uso frecuente se asocia con efectos adversos en el usuario, como dermatitis por agotamiento de la barrera lipídica de la piel, ya que estos compuestos desnaturalizan proteínas del estrato córneo y reducen la cohesión celular, favoreciendo la colonización bacteriana (Gina et al., 2025). Además, debido a su naturaleza inflamable y volátil, pueden dañar materiales sensibles, limitando su uso a entornos específicos (Boyce, 2018). Estas desventajas han impulsado la búsqueda de alternativas más seguras, sostenibles y compatibles con diferentes entornos de aplicación (Vijayraj & Pavan, 2025).

En este contexto, los compuestos de origen vegetal han emergido como una fuente promisorio de agentes virucidas (Vijayraj & Pavan, 2025). Los aceites esenciales (AE) y extractos vegetales (EXT) son mezclas complejas de metabolitos secundarios, constituidos principalmente por terpenos y flavonoides (Masyita et al., 2022), reconocidos por sus propiedades biológicas, incluyendo actividad antimicrobiana, antioxidante y antiviral (Reichling, 2022). En la actualidad, los AE son extensamente aprovechados en la industria dada su baja toxicidad y alta biodegradabilidad, posicionándolos como ingredientes idóneos para el desarrollo de nuevos desinfectantes virucidas ecológicos (Silva-Beltran et al., 2025). La evidencia científica reciente ha reportado actividad virucida de diversos AE y EXT contra patógenos de alta relevancia clínica,

interfiriendo directamente con la viabilidad de virus como el de la Influenza H1N1 y el Herpes Simple (Wani et al., 2021).

En Colombia, el grupo de investigación CROM-MASS de la Universidad Industrial de Santander (UIS) cuenta con una amplia trayectoria en este campo. Este grupo ha documentado de manera robusta el efecto virucida del AE de especies vegetales nativas frente a virus transmitidos por mosquitos, como el dengue y la fiebre amarilla (Gómez et al., 2013; Meneses et al., 2009; Ocazonez et al., 2010). Sus investigaciones han demostrado que los terpenos del AE, especialmente sesquiterpenos como el β -cariofileno, pueden afectar la glicoproteína de la envoltura viral y bloquear el ingreso del virus a la célula huésped (Flechas et al., 2018; Silva-Trujillo et al., 2022). Asimismo, trabajos recientes han explorado el potencial de estas mezclas en soluciones desinfectantes con alta eficacia virucida en tiempos de exposición mínimos (Parra-Acevedo et al., 2023)

Dentro de las especies vegetales con potencial antiviral, *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson destaca por su amplio uso en la medicina tradicional y por la evidencia experimental de su actividad frente a virus de relevancia clínica (Meneses et al., 2009; Ocazonez et al., 2010; Velandia et al., 2016). En la medicina tradicional, esta planta se emplea ampliamente para el tratamiento de afecciones respiratorias y digestivas (Hennebelle et al., 2008; Pascual et al., 2001). Estudios fitoquímicos han demostrado que el AE es rico en terpenos volátiles, cuya composición varía según el quimiotipo, mientras que sus extractos contienen flavonoides, principalmente en formas glucosiladas (Silva-Trujillo et al., 2024; Velandia et al., 2025). La coexistencia de estos metabolitos sugiere un posible efecto complementario, en el que diferentes clases químicas podrían actuar sobre múltiples blancos virales.

Para explorar estos mecanismos a nivel molecular, las herramientas bioinformáticas, particularmente el acoplamiento molecular, permiten predecir la afinidad de unión y los modos de interacción entre ligandos y proteínas diana. Este enfoque facilita el análisis racional de múltiples compuestos frente a diversas proteínas virales, reduciendo costos experimentales y evitando los riesgos asociados al manejo de patógenos altamente infecciosos (Azeem et al., 2022; Murgueitio et al., 2012; Vargas-Echeverría et al., 2025).

A pesar de los avances en el estudio de compuestos naturales con actividad virucidal, todavía existe un vacío de conocimiento respecto a las interacciones moleculares entre los terpenos y flavonoides de *Lippia alba* y las glicoproteínas de envoltura de virus pandémicos como SARS-CoV-2, virus de la influenza A (H1N1), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus sincitial respiratorio (VSR). Dado que estos patógenos pueden persistir en superficies durante períodos prolongados, explorar el potencial de estos fitoquímicos como agentes virucidas tópicos es estratégico para el desarrollo de desinfectantes más seguros y sostenibles.

En este sentido, el objetivo del presente estudio fue evaluar y comparar la afinidad de unión de terpenos y flavonoides de *Lippia alba* frente a glicoproteínas de fusión de virus con envoltura (SARS-CoV-2, influenza A, VIH-1 y VSR), mediante acoplamiento molecular, con el fin de proponer posibles mecanismos de acción antiviral asociados a la interferencia de procesos clave de entrada viral.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Inferir mecanismos de acción virucidal de terpenos y flavonoides de *Lippia alba* frente a glicoproteínas de envoltura de virus patógenos para humanos.

1.2 Objetivos Específicos

- I. Comparar la afinidad de unión de terpenos y flavonoides de *Lippia alba* frente a glicoproteínas de envoltura de virus patógenos mediante acoplamiento molecular.
- II. Inferir mecanismos de acción virucidal con base en los sitios de acoplamiento identificados con las glicoproteínas virales.

2. Competencias

- I. Comprende y explica los fundamentos teóricos del acoplamiento molecular aplicado al estudio de interacciones entre proteínas virales y metabolitos de origen natural.
- II. Reconoce la estructura, composición y función de la envoltura viral, así como el papel de las glicoproteínas de superficie en los procesos de reconocimiento, fusión e infección celular.
- III. Formula preguntas, objetivos e hipótesis de investigación coherentes con un problema científico, diferenciando claramente las etapas metodológicas de las actividades experimentales.
- IV. Utiliza herramientas bioinformáticas para la preparación de estructuras moleculares, ejecución de análisis de acoplamiento molecular y visualización de complejos proteína-ligando.
- V. Interpreta críticamente parámetros de afinidad de unión, tipos de interacciones moleculares y sitios de acoplamiento para la generación de hipótesis biológicas.
- VI. Analiza e integra información proveniente de la literatura científica para sustentar la selección de blancos moleculares y la interpretación de resultados.
- VII. Comunica de manera oral y escrita los resultados obtenidos, empleando lenguaje científico adecuado y criterios de rigor académico.
- VIII. Desarrolla habilidades para el análisis, síntesis e interpretación de datos computacionales aplicados a problemas de interés en virología, biología molecular y productos naturales.
- IX. Aplica principios éticos y de integridad científica en el manejo, análisis y reporte de información derivada de investigaciones bioinformáticas.

3. Cuerpo del Trabajo

3.1 Metodología.

3.1.1 Enfoque del estudio

El presente trabajo se desarrolló bajo un enfoque computacional exploratorio y predictivo, empleando herramientas de acoplamiento molecular para evaluar las posibles interacciones entre metabolitos de *Lippia alba* y glicoproteínas de envoltura de virus patógenos para humanos. El análisis se centró en estimar la afinidad de unión y los modos de interacción entre terpenos, flavonoides y las glicoproteínas virales, con el fin de proponer posibles mecanismos de acción virucida basados en la localización de los complejos y la naturaleza de las interacciones moleculares.

3.1.2 Composición química de AE y EXT

Se seleccionaron 29 terpenos y 15 flavonoides previamente caracterizados en el aceite esencial (AE) y en extractos (EXT) de *Lippia alba*, con base en estudios fitoquímicos reportados por Silva-Trujillo et al. (2024) y Velandia et al. (2025).

Tabla 1.

Composición química del aceite esencial de Lippia alba.

Nº	Compuesto	Clase	Área: %
1	β -Gurjuneno	SH	0.3
2	α -Copaeno	SH	0.1
3	β -Burboneno	SH	3.0
4	β -Elemeno	SH	0.6
5	α -Cadineno	SH	0.1
6	β -Copaeno	SH	0.3
7	Germacreno D	SH	8.1
8	9- <i>epi</i> -Cariofileno	SH	0.4
9	Biciclogermacreno	SH	0.4
10	<i>neo-iso</i> -Dihidrocarveol	MO	0.1
11	Camfeno	MH	0.2
12	<i>trans-p</i> -Menta-2,8-dien-1-ol	MO	0.2
13	<i>cis</i> -Carveol	MO	0.1

Tabla 1. Continuación

14	Carvona	MO	37.7
15	Borneol	MO	0.7
16	Piperitona	MO	1.9
17	Linalool	MO	0.7
18	<i>cis</i> -Dihidrocarvona	MO	0.2
19	Limoneno	MH	40.1
20	β -Mirceno	MH	0.9
21	Piperitenona	MO	0.8
22	α -Pino	MH	0.1
23	Geranial	MO	0.5
24	<i>cis</i> Óxido de limoneno	MO	0.1
25	<i>trans</i> - β -Ocimeno	MH	0.5
26	<i>trans</i> -Dihidrocarvona	MO	0.5
27	Acetato de <i>trans</i> -carvilo	MO	0.1
28	<i>trans</i> - β -Cariofileno	SH	0.3
29	<i>trans</i> - β -Farneseno	SH	0.7

Nota: SH: Sesquiterpenos hidrocarbonados. SO: Sesquiterpenos oxigenados. MO: Monoterpenos oxigenados. MH: Monoterpenos hidrocarbonados. Datos tomados de Silva-Trujillo et al., 2024.

Tabla 2.

Composición química del extracto de Lippia alba.

Nº	Compuesto	Clase	Contenido: mg/L
1	Crisoeriol-7-diglucurónido	Glc	4.9
2	Apigenina-7-glucurónido	Glc	2.3
3	Crisoeriol-7- glucurónido	Glc	3.8
4	Tricina glucurónido	Glc	3.7
5	Luteolina-7-glucósido	Glc	0.68
6	Luteolina-7-glucurónido	Glc	1.1
7	Tricina 7-diglucurónido	Glc	5.5
8	Apigenina 7-glucósido	Glc	-
9	Luteolina	Aglic	-
10	Naringenina	Aglic	-
11	Apigenina	Aglic	1.2
12	Cirsimaritina	Aglic	0.40
13	Nepetina	Aglic	-
14	Acacetina	Aglic	-
15	Salvigenina	Aglic	-

Nota: Glc: Flavonoides glucósidos. Aglic: Flavonoides agliconas. Datos tomados de Velandia et al., 2025.

3.1.3 Glicoproteínas virales

Las coordenadas tridimensionales de las proteínas diana se obtuvieron de la base de datos Protein Data Bank (RCSB PDB) (Berman et al., 2000). Se seleccionaron cuatro estructuras representativas de glicoproteínas de fusión viral en estados conformacionales relevantes para el proceso de entrada viral.

Las estructuras empleadas fueron: la proteína Spike (S) del SARS-CoV-2 en estado de pre-fusión abierta (PDB: 6VYB), el trímero de la envoltura del VIH-1 (gp120/gp41) en estado cerrado (PDB: 4ZMJ), la hemaglutinina (HA) del virus de la influenza A (PDB: 1HGE) y la proteína de fusión (F) del virus sincitial respiratorio (VSR) en estado de pre-fusión (PDB: 5EA8). Estas glicoproteínas fueron seleccionadas debido a su papel esencial en los procesos de reconocimiento celular, fusión de membranas y entrada viral, constituyendo blancos estratégicos para la evaluación de potenciales agentes virucidas.

Las estructuras fueron procesadas en el software PyMOL (versión 2.5) (Schrödinger, 2021), donde se eliminaron residuos no deseados tales como moléculas de agua, iones y residuos no estructurales.

3.1.4 Preparación de ligandos

Las estructuras tridimensionales de los ligandos se obtuvieron de la base de datos PubChem (NCBI) (Kim et al., 2023) en formato 3D SDF y fueron convertidos a formato MOL2 utilizando PyMOL (versión 2.5) (Schrödinger, 2021). Cada ligando fue posteriormente cargado en AutoDockTools versión 1.5.6 (Morris et al., 2009) donde se añadieron las cargas de Gasteiger y se guardaron en formato PDBQT.

3.1.5 Preparación de proteínas

Las estructuras de las glicoproteínas virales se prepararon mediante la eliminación de moléculas de solvente e iones co-cristalizados utilizando el software PyMOL (Schrödinger, 2021) para garantizar que las cavidades de unión estuvieran libres de interferencias. Posteriormente, las estructuras fueron procesadas en AutoDockTools (Morris et al., 2009) donde se añadieron átomos de hidrógenos polares y se asignaron cargas de Kollman. Las estructuras preparadas se exportaron en formato PDBQT.

3.1.6 Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular se llevó a cabo en AutoDock Vina (Trott & Olson, 2010). Como fitoquímicos de referencia se incluyeron quercetina, curcumina, baicalina y rhein, con afinidades reportadas contra las proteínas diana evaluadas en este estudio. Para identificar los sitios de unión más favorables, se implementó un protocolo de acoplamiento global, configurando una caja de simulación que cubriera toda la glicoproteína viral. La exhaustividad de búsqueda se fijó en un valor de 100.

Para garantizar la reproducibilidad y robustez estadística, se ejecutaron tres simulaciones independientes para cada ligando-proteína, empleando tres semillas aleatorias 6, 12 y 18, lo que generó un total de 27 conformaciones por compuesto. Para cada complejo proteína-ligando, la energía de interacción (kcal/mol) se expresó como la media $\pm$ desviación estándar de tres corridas independientes realizadas con diferentes semillas aleatorias.

El perfil de interacciones intermoleculares se analizó a partir de las conformaciones de mayor afinidad utilizando la plataforma *Protein-Ligand Interaction Profiler* (PLIP) (Adasme et al., 2021). Esta herramienta permitió identificar el tipo y número de interacciones (enlaces de hidrógeno, puentes de agua, apilamientos, entre otros) entre los terpenos y flavonoides y los

residuos de las glicoproteínas virales. La visualización de las estructuras se realizó con el programa PyMOL 1.7.0. Las interacciones moleculares en 3D y 2D se realizaron con el programa BIOVIA Discovery Studio v. 21.1.0. Siguiendo criterios reportados en estudios previos de acoplamiento molecular, se consideraron relevantes las interacciones proteína-ligando con energías de unión iguales o inferiores a -7.0 kcal/mol (Shityakov & Förster, 2014). Finalmente, la visualización tridimensional (3D) de los complejos se realizó en PyMOL (Schrödinger, 2021), mientras que la generación de los diagramas bidimensionales (2D) para la inspección gráfica de las interacciones se llevó a cabo con Discovery Studio Visualizer (Dassault Systèmes, 2021).

3.2 Resultados

3.2.1 Afinidad de unión de terpenos del AE de *Lippia alba*

El análisis de la composición química del aceite esencial de *Lippia alba*, reportado por Silva-Trujillo et al. (2024), permitió identificar un total de 29 terpenos, predominando los monoterpenos oxigenados (43,6 %), entre los cuales destaca la carvona (37,7 %). Asimismo, se encontraron monoterpenos hidrocarbonados (41,8%), siendo el limoneno (40,1 %) el compuesto mayoritario. En menor proporción se identificaron sesquiterpenos hidrocarbonados (14,3 %), entre los que destacaron el germacreno D (8,1 %), *trans*-9-*epi*-cariofileno (0,4 %), biciclogermacreno (0,4 %) y α -cadineno (0,1 %). La figura 1 presenta el perfil de afinidad de unión entre glicoproteínas virales y terpenos basado en los valores de energías negativas en kcal/mol.

Los terpenos fueron evaluados mediante acoplamiento molecular frente a glicoproteínas de envoltura de la proteína spike (S) del SARS-CoV-2, la hemaglutinina (HA) del virus de la influenza, la glicoproteína gp160 del VIH-1 y la proteína de fusión (F) del virus sincitial respiratorio (VSR). Los valores de energía de unión obtenidos se presentan en la Tabla 3.

Con base en los valores de energía, el análisis predijo afinidad de unión con nueve (31 %) terpenos con la proteína S, con energías entre -7.01 y -7.40 kcal/mol. Los sesquiterpenos hidrocarbonados como β -gurjuneno, β -copaeno, α -cadineno y 9-*epi*-cariofileno mostraron las mejores afinidades de unión (-7.19 a -7.40 kcal/mol), seguidos por germacreno D, biciclogermacreno, α -copaeno, β -burboneno y *trans*- β -cariofileno (-7.01 a -7.15 kcal/mol). De manera general, los resultados evidenciaron que los sesquiterpenos hidrocarbonados presentan las afinidades de unión más favorables, superando consistentemente el umbral en las cuatro proteínas evaluadas, mientras que los monoterpenos no alcanzaron valores relevantes en ninguna de las dianas.

Para la glicoproteína HA, el análisis predijo afinidad de unión con nueve (31 %) terpenos, con energías entre -7.56 y -7.82 kcal/mol. Los sesquiterpenos hidrocarbonados como β -gurjuneno, *trans*- β -cariofileno, biciclogermacreno y α -cadineno mostraron las afinidades de unión más fuertes (-7.62 a -7.82 kcal/mol), seguidos por β -burboneno, germacreno D, β -copaeno, 9-*epi*-cariofileno y α -copaeno (-7.56 a -7.61 kcal/mol). La mayoría de los terpenos, principalmente monoterpenos, no superó el umbral de afinidad, lo que indica una menor capacidad de interacción con la proteína.

Al evaluar la glicoproteína gp160, el análisis predijo afinidad de unión con solo tres terpenos (10 %), con energías entre -7.05 y -7.17 kcal/mol. Los sesquiterpenos hidrocarbonados β -copaeno, α -cadineno y α -copaeno mostraron afinidades de unión favorables dentro de este rango. Los 26 terpenos restantes, incluyendo la mayoría de los monoterpenos y sesquiterpenos evaluados, no alcanzaron el umbral de afinidad establecido.

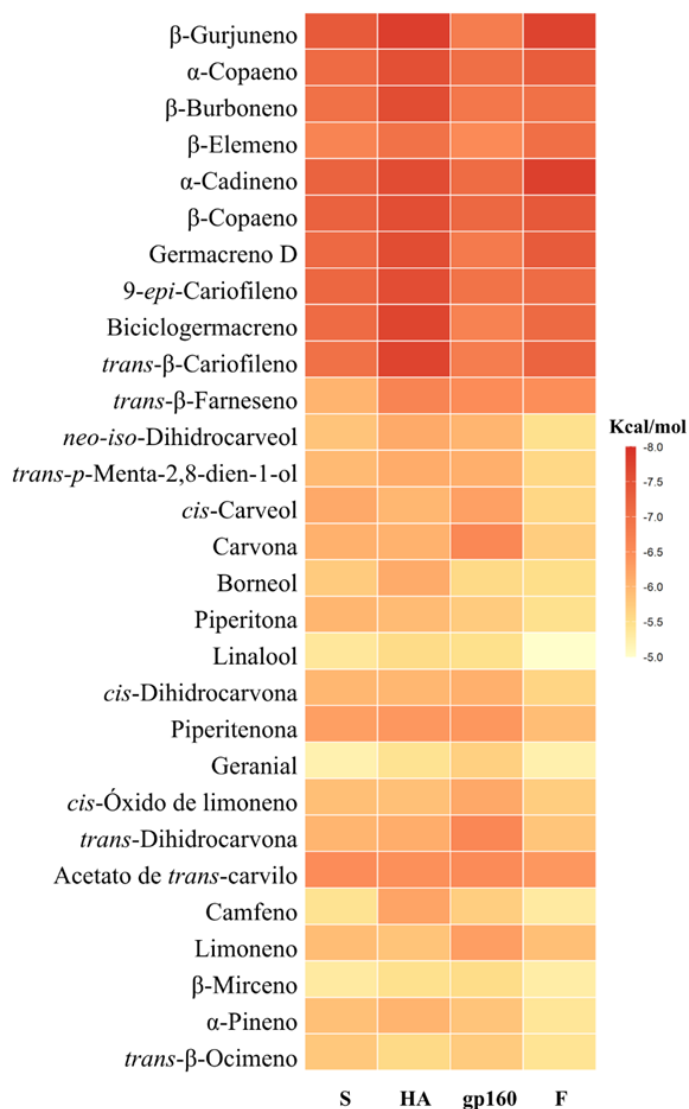
Por otra parte, la glicoproteína F, presentó el mayor número de interacciones favorables con diez terpenos (34 %) y energías de hasta -7.80 kcal/mol. Los sesquiterpenos hidrocarbonados como α -cadineno, β -gurjuneno y β -copaeno mostraron las mayores afinidades de unión (-7.42 a -

7.80 kcal/mol), seguidos por germacreno D, α -copaeno, biciclogermacreno, *trans*- β -cariofileno, 9-*epi*-cariofileno, β -elemeno y β -burboneno (-7.01 a -7.38 kcal/mol).

Los sesquiterpenos hidrocarbonados mostraron de forma constante las mayores energías de unión frente a las cuatro proteínas evaluadas, mientras que los monoterpenos, tanto oxigenados como hidrocarbonados, no superaron el umbral de -7.0 kcal/mol en ninguna de las dianas. Estos resultados muestran que los sesquiterpenos hidrocarbonados presentaron consistentemente las afinidades de unión más favorables frente a las cuatro glicoproteínas evaluadas, concentrando la mayor proporción de interacciones por debajo del umbral de afinidad establecido.

Figura 1.

Mapa de calor de las energías libres de unión de los componentes del AE de *Lippia alba* con las glicoproteínas de la envoltura de los virus analizados.



Nota: S: proteína Spike (SARS-CoV-2); HA: hemagglutinina (virus de la influenza); gp160: glicoproteína de la envoltura (VIH-1); F: proteína de fusión (VSR).

Tabla 3.

Energías de unión obtenidas mediante acoplamiento molecular entre los terpenos del AE de Lippia alba y glicoproteínas virales.

Compuesto	S	HA	gp160	F
β -Gurjuneno	-7.40 $\pm$ 0.17	-7.82 $\pm$ 0.14	-6.79 $\pm$ 0.08	-7.76 $\pm$ 0.25
α -Copaeno	-7.11 $\pm$ 0.15	-7.56 $\pm$ 0.14	-7.05 $\pm$ 0.12	-7.36 $\pm$ 0.12
β -Burboneno	-7.01 $\pm$ 0.08	-7.61 $\pm$ 0.03	-6.91 $\pm$ 0.23	-7.01 $\pm$ 0.21
β -Elemeno	-6.67 $\pm$ 0.13	-6.99 $\pm$ 0.21	-6.56 $\pm$ 0.23	-7.04 $\pm$ 0.19
α -Cadineno	-7.25 $\pm$ 0.10	-7.62 $\pm$ 0.20	-7.10 $\pm$ 0.16	-7.80 $\pm$ 0.28
β -Copaeno	-7.27 $\pm$ 0.17	-7.59 $\pm$ 0.10	-7.17 $\pm$ 0.18	-7.42 $\pm$ 0.41
Germacreno D	-7.15 $\pm$ 0.10	-7.61 $\pm$ 0.15	-6.84 $\pm$ 0.07	-7.38 $\pm$ 0.10
9- <i>epi</i> -Cariofileno	-7.19 $\pm$ 0.11	-7.6 $\pm$ 0.14	-6.98 $\pm$ 0.25	-7.09 $\pm$ 0.21
Biciclogermacreno	-7.12 $\pm$ 0.18	-7.73 $\pm$ 0.17	-6.71 $\pm$ 0.16	-7.13 $\pm$ 0.05
<i>trans</i> - β -Cariofileno	-7.01 $\pm$ 0.11	-7.74 $\pm$ 0.07	-6.80 $\pm$ 0.22	-7.23 $\pm$ 0.05
<i>trans</i> - β -Farneseno	-6.04 $\pm$ 0.10	-6.67 $\pm$ 0.15	-6.52 $\pm$ 0.15	-6.49 $\pm$ 0.20
<i>neo-iso</i> -dihidrocarveol	-5.84 $\pm$ 0.14	-6.16 $\pm$ 0.19	-6.03 $\pm$ 0.05	-5.48 $\pm$ 0.10
<i>trans-p</i> -Menta-2,8-dien-1-ol	-5.97 $\pm$ 0.11	-6.14 $\pm$ 0.15	-6.10 $\pm$ 0.20	-5.60 $\pm$ 0.14
<i>cis</i> -Carveol	-6.17 $\pm$ 0.21	-6.01 $\pm$ 0.07	-6.28 $\pm$ 0.12	-5.61 $\pm$ 0.12
Carvona	-6.08 $\pm$ 0.13	-6.07 $\pm$ 0.14	-6.60 $\pm$ 0.20	-5.74 $\pm$ 0.05
Borneol	-5.76 $\pm$ 0.10	-6.15 $\pm$ 0.14	-5.57 $\pm$ 0.08	-5.51 $\pm$ 0.07
Piperitona	-6.02 $\pm$ 0.18	-5.95 $\pm$ 0.07	-5.76 $\pm$ 0.17	-5.48 $\pm$ 0.08
Linalool	-5.38 $\pm$ 0.16	-5.55 $\pm$ 0.23	-5.49 $\pm$ 0.11	-5.01 $\pm$ 0.08
<i>cis</i> -Dihidrocarvona	-6.00 $\pm$ 0.16	-6.0 $\pm$ 0.07	-6.09 $\pm$ 0.04	-5.64 $\pm$ 0.06
Piperitenona	-6.29 $\pm$ 0.15	-6.38 $\pm$ 0.22	-6.39 $\pm$ 0.09	-5.93 $\pm$ 0.12
Geranial	-5.22 $\pm$ 0.12	-5.45 $\pm$ 0.09	-5.70 $\pm$ 0.18	-5.24 $\pm$ 0.11
<i>cis</i> -Óxido de limoneno	-5.91 $\pm$ 0.15	-5.89 $\pm$ 0.05	-6.19 $\pm$ 0.01	-5.74 $\pm$ 0.26
<i>trans</i> -Dihidrocarvona	-6.03 $\pm$ 0.21	-6.12 $\pm$ 0.11	-6.61 $\pm$ 0.16	-5.83 $\pm$ 0.17
Acetato de <i>trans</i> -carvilo	-6.51 $\pm$ 0.08	-6.47 $\pm$ 0.09	-6.53 $\pm$ 0.29	-6.38 $\pm$ 0.15
Camfeno	-5.45 $\pm$ 0.06	-6.23 $\pm$ 0.12	-5.72 $\pm$ 0.24	-5.33 $\pm$ 0.05
Limoneno	-5.93 $\pm$ 0.20	-5.85 $\pm$ 0.06	-6.30 $\pm$ 0.13	-5.91 $\pm$ 0.16
β -Mirceno	-5.33 $\pm$ 0.29	-5.48 $\pm$ 0.06	-5.54 $\pm$ 0.07	-5.29 $\pm$ 0.08
α -Pineno	-5.89 $\pm$ 0.22	-6.04 $\pm$ 0.06	-5.84 $\pm$ 0.20	-5.40 $\pm$ 0.08
<i>trans</i> - β -Ocimeno	-5.8 $\pm$ 0.25	-5.57 $\pm$ 0.12	-5.76 $\pm$ 0.13	-5.43 $\pm$ 0.05
Compuestos de referencia				
Baicalina	-9.23 $\pm$ 0.44	-9.91 $\pm$ 0.21	-9.26 $\pm$ 0.45	-9.00 $\pm$ 0.06
Curcumina	-8.03 $\pm$ 0.42	-8.28 $\pm$ 0.22	-7.93 $\pm$ 0.21	-7.98 $\pm$ 0.31
Rhein	-8.69 $\pm$ 0.20	-8.99 $\pm$ 0.52	-7.94 $\pm$ 0.23	-8.13 $\pm$ 0.15
Quercetina	-8.65 $\pm$ 0.27	-8.63 $\pm$ 0.25	-8.54 $\pm$ 0.33	-8.48 $\pm$ 0.37

Nota: S: proteína Spike (SARS-CoV-2); HA: hemaglutinina (virus de la influenza); gp160:

glicoproteína de la envoltura (VIH-1); F: proteína de fusión (VSR).

3.2.2 Interacciones moleculares de los terpenos.

Las glicoproteínas de envoltura viral evaluadas pertenecen a la clase I de fusógenos, caracterizadas por un mecanismo de fusión de membranas mediado por regiones estructurales conservadas (Negi et al., 2022; Liu & Yang, 2021). Los terpenos con afinidades favorables se localizaron predominantemente en dominios funcionales, estableciendo interacciones hidrofóbicas con residuos de aminoácidos. No se observaron puentes de hidrógeno en las poses de menor energía para ninguno de los terpenos evaluados. Los compuestos con las menores energías de unión, los sitios de acoplamiento y los residuos involucrados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4.

Sitios de acoplamiento, residuos involucrados y energías de unión de los terpenos del aceite esencial de Lippia alba frente a glicoproteínas virales.

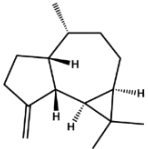
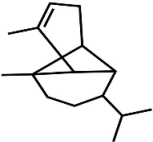
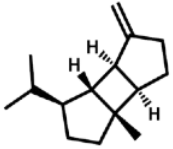
Nombre/ID PubChem/Estructura	Proteína diana: sitio de unión	Residuos de aminoácidos	Kcal/mol
β -Gurjuneno 6450812 	S: S2-FP	Thr778, Phe782, Phe823, Pro863, Asp867.	-7.40 $\pm$ 0.17
	HA: HA2-HR2	Leu102, Gln105, His106.	-7.82 $\pm$ 0.14
	F: FP-HRB	Phe140, Phe488, Phe137.	-7.76 $\pm$ 0.25
α -Copaeno 19725 	S: S2-HR1-CD	Thr912, Glu1092, Val1104, Gln1106, Gln1113, Phe1121.	-7.11 $\pm$ 0.15
	HA: HA2-HR2	Ile29, Leu102, His106.	-7.56 $\pm$ 0.14
	gp160: C1-HR1	Ala70, Leu111, Trp571, Val570.	-7.05 $\pm$ 0.12
β -Burboneno 62566 	F: FP-HRB	Phe137, Phe140, Phe488.	-7.36 $\pm$ 0.12
	S: S1-RBD-SD	Leu517, His519, Leu546, Phe565.	-7.01 $\pm$ 0.08
	HA: HA2-HR1-HR2	Arg54, Val55, Tyr94, Glu97, Leu98, Leu99.	-7.61 $\pm$ 0.03
			-7.01 $\pm$ 0.21

Tabla 4. Continuación.

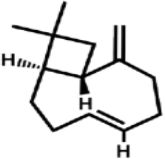
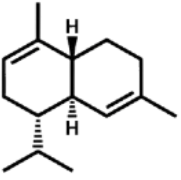
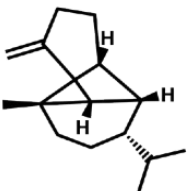
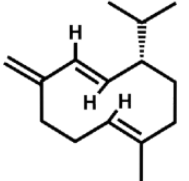
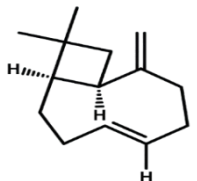
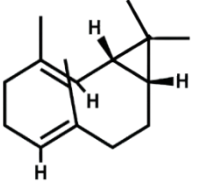
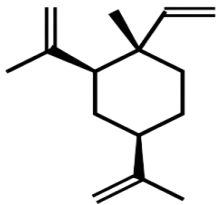
<i>trans</i> - β -Cariofileno 5281515 	S: S2 HA: HA2-HR1-HR2 F: FP-HRB	Trp886, Gln1036, Tyr1047. Val55, Trp92, Tyr94, Glu97, Leu98, Leu99, Pro293, Lys307. Phe137, Phe140, Phe488.	-7.01 ± 0.11 -7.74 ± 0.07 -7.23 ± 0.05
α -Cadineno 12306048 	S: S1/S2: SD HA: HA2-HR2 gp160: C1-HR1 F: FP-HRB	Ile312, Gln613, Ala771, Leu861. Ile29, Leu102, Gln105, His106. Ala70, Leu111, Trp571. Phe137, Phe140, Phe488.	-7.25 ± 0.10 -7.62 ± 0.20 -7.10 ± 0.16 -7.80 ± 0.28
β -Copaeno 21722369 	S: S2: CH HA: HA2-HR1-HR2 gp160: C1-HR1 F: FP-HRB	Glu1031, Lys1038, Arg1039. Arg54, Val55, Tyr94, Glu97, Leu98, Leu99, Pro293, Phe294. Ala70, Leu111, Trp571. Phe488, Phe140, Phe137.	-7.27 ± 0.17 -7.59 ± 0.10 -7.17 ± 0.18 -7.42 ± 0.41
Germacreno D 5317570 	S: S2 HA: HA2-HR2 F: FP-HRB	Trp886, Ile909, Tyr1047. Ile29, Leu102, Gln105, His106. Phe137, Phe140, Phe488.	-7.15 ± 0.10 -7.61 ± 0.15 -7.38 ± 0.10
9- <i>epi</i> -Cariofileno 6429274 	S: S2: CH HA: HA2-FP-HR2 F: FP-HRB	Ala766, Ile770, Gln1010, Leu1012, Ile1013, Arg1014. Leu2, Leu102, Gln105, His106. Phe137, Phe140, Phe488.	-7.19 ± 0.11 -7.6 ± 0.14 -7.09 ± 0.21
Biciclogermacreno 13894537 	S: S2: CH HA: HA2-HR1-HR2 F: FP-HRB	Gln1002, Gln1005, Thr1006, Thr1009. Val55, Tyr94, Glu97, Leu98, Leu99, Pro293. Phe137, Phe140, Phe488.	-7.12 ± 0.18 -7.73 ± 0.17 -7.13 ± 0.05

Tabla 4. Continuación.

β -Elemeno 6918391	F: FP-HRB	Phe137, Phe140, Phe488.	-7.04 $\pm$ 0.19
			

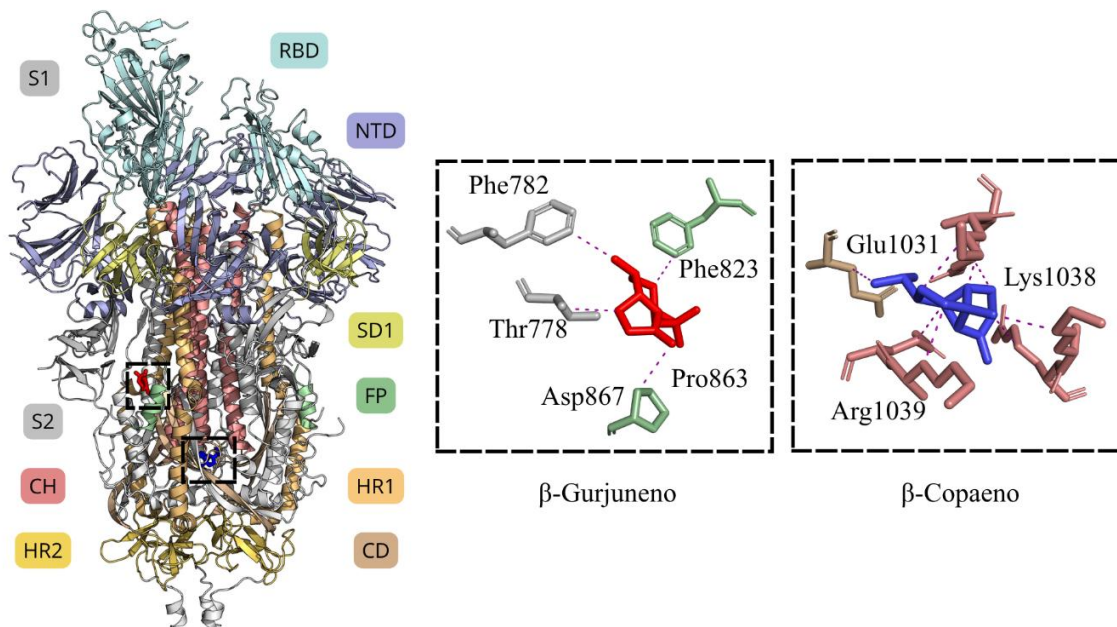
Nota: S: proteína Spike (SARS-CoV-2); HA: hemagglutinina (virus de la influenza); gp160: glicoproteína de la envoltura (VIH-1); F: proteína de fusión (VSR).

La glicoproteína Spike (S) del SARS-CoV-2 se organiza estructuralmente en dos subunidades funcionales S1 y S2. Mientras la subunidad S1 participa en el reconocimiento del receptor ACE2 mediante el dominio de unión al receptor (RBD) y los subdominios (SD), la subunidad S2 contiene la maquinaria de fusión viral, incluyendo el péptido de fusión (FP), la región HR1, la hélice central (CH) y el dominio conector (CD) (Negi et al., 2022). Los terpenos evaluados mostraron afinidad selectiva por dos zonas críticas (Figura 2). En la región de reconocimiento (S1), específicamente en los dominios RBD y SD, se identificó la unión del β -burboneno y el α -cadineno (-7.01 a -7.25 kcal/mol); la interacción en este sitio es relevante porque podría modular la accesibilidad al receptor ACE2. Por otro lado, la maquinaria de fusión (S2) fue el sitio de unión predominante para la mayoría de los compuestos, incluyendo el β -gurjuneno, α -copaeno, β -copaeno, 9-*epi*-cariofileno, biciclogermacreno, *trans*- β -cariofileno y germacreno D (-7.01 a -7.40 kcal/mol), los cuales se distribuyeron entre los dominios FP, HR1, CH y CD. La localización de estos terpenos en los dominios FP, HR1, CH y CD de la subunidad S2 sugiere una posible interferencia con los cambios conformacionales requeridos para la fusión viral. De acuerdo con la función descrita para estas regiones, la ocupación de estos sitios podría asociarse con una

estabilización de la conformación de prefusión o con una limitación del reordenamiento estructural necesario para la entrada viral (Cai et al., 2020; Liu & Yang, 2021).

Figura 2.

Resultados representativos del acoplamiento molecular entre terpenos del AE de Lippia alba y la glicoproteína spike del SARS-CoV-2.



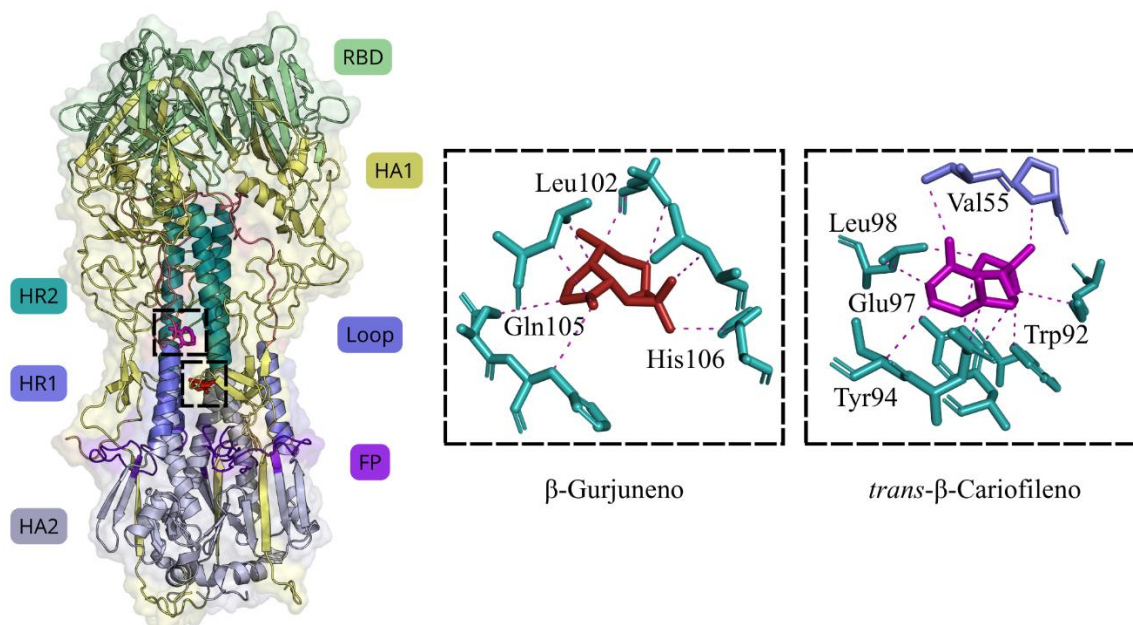
Nota: Se presentan las conformaciones de acoplamiento con mayor afinidad y los residuos involucrados en la interacción. Las líneas punteadas de color rosado indican interacciones hidrofóbicas, y las líneas verdes representan los puentes de hidrógeno.

La hemaglutinina (HA) del virus de la influenza A está compuesta por las subunidades HA1 y HA2. Mientras HA1 participa en el reconocimiento celular mediante la unión a ácidos siálicos, HA2 contiene la maquinaria de fusión viral, incluyendo el péptido de fusión (FP) y las regiones heptádicas HR1 y HR2 (Negi et al., 2022). Los terpenos evaluados mostraron afinidad selectiva por dos zonas funcionales de la HA (Figura 3): la región de empaquetamiento HR1/HR2

de la subunidad HA2, donde se ubicaron β -gurjuneno, α -cadineno, *trans*- β -cariofileno, biciclogermacreno, β -burboneno, germacreno D, β -copaeno y α -copaeno (-7.56 a -7.82 kcal/mol); y la región FP-HR2, donde se ubicó 9-*epi*-cariofileno (-7.60 kcal/mol). La localización de los terpenos en las regiones HR1/HR2 y FP sugiere una posible interacción con elementos estructurales involucrados en el proceso de fusión viral. Considerando la función de estas regiones, es plausible que la ocupación de dichos sitios pueda afectar etapas asociadas a la formación del haz de seis hélices o a la inserción inicial del péptido de fusión en la membrana diana (Liu & Yang, 2021).

Figura 3.

Resultados representativos del acoplamiento molecular entre terpenos del AE de Lippia alba y la proteína HA del virus de la influenza.

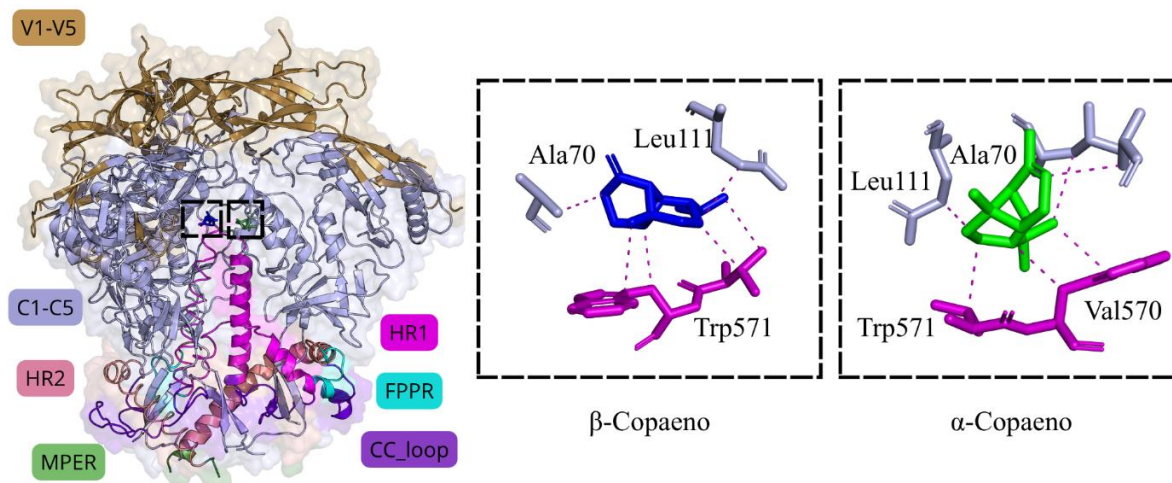


Nota: Se presentan las conformaciones de acoplamiento con mayor afinidad y los residuos involucrados en la interacción. Las líneas punteadas de color rosado indican interacciones hidrofóbicas, y las líneas verdes representan los puentes de hidrógeno.

La glicoproteína de envoltura gp160 del VIH-1 está compuesta por las subunidades gp120 y gp41. Mientras gp120 participa en el reconocimiento celular mediante la unión a CD4 y correceptores, gp41 contiene la maquinaria de fusión viral, incluyendo el péptido de fusión (FP) y las regiones heptádicas HR1 y HR2 (Negi et al., 2022). Los terpenos evaluados mostraron afinidad selectiva por la región de interfaz C1-HR1 (Figura 4), sitio de unión compartido por β -copaeno, α -cadineno y α -copaeno (-7.05 a -7.17 kcal/mol). La ubicación de los compuestos en la interfaz C1-HR1 sugiere una posible influencia sobre los cambios conformacionales que conectan las subunidades gp120 y gp41 durante el proceso de entrada viral.

Figura 4.

Resultados representativos del acoplamiento molecular entre terpenos del AE de Lippia alba y la glicoproteína de envoltura gp160 del VIH-1

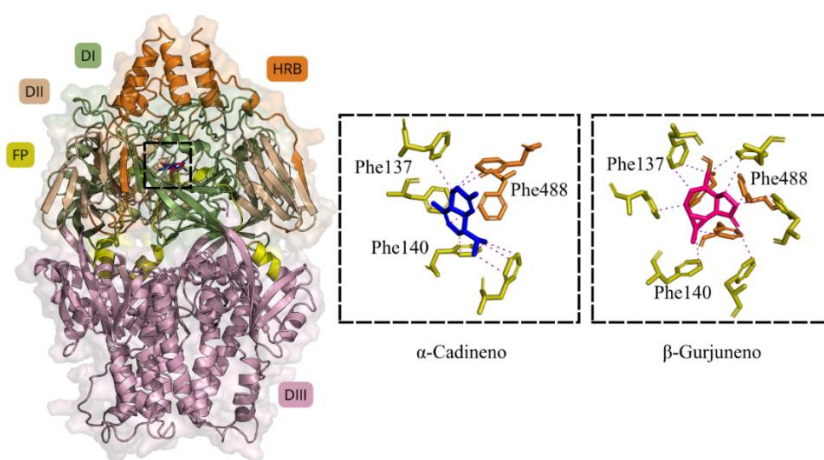


Nota: Se presentan las conformaciones de acoplamiento con mayor afinidad y los residuos involucrados en la interacción. Las líneas punteadas de color rosado indican interacciones hidrofóbicas, y las líneas verdes representan los puentes de hidrógeno.

La proteína de fusión (F) del virus sincitial respiratorio (VSR) está conformada por las subunidades F1 y F2. La subunidad F1 contiene la maquinaria de fusión viral, incluyendo el péptido de fusión (FP), las regiones heptádicas HRA y HRB, y los dominios estructurales DI, DII y DIII, mientras que la subunidad F2 participa en las interacciones iniciales con la superficie celular (Swanson et al., 2011). Los terpenos evaluados mostraron afinidad selectiva por la región FP-HRB de la subunidad F1 (Figura 5), sitio de unión compartido por α -cadineno, β -gurjuneno, β -copaeno, germacreno D, α -copaeno, *trans*- β -cariofileno, biciclogermacreno, 9-*epi*-cariofileno, β -elemeno y β -burboneno (-7.01 a -7.80 kcal/mol). La ocupación de la interfaz FP-HRB sugiere una posible interferencia con etapas tempranas del proceso de fusión viral, al afectar la inserción del péptido de fusión y los reordenamientos estructurales requeridos para la formación del haz de seis hélices entre HRA y HRB (Swanson et al., 2011; Liu & Yang, 2021).

Figura 5

Resultados representativos del acoplamiento molecular entre terpenos del AE de Lippia alba y la proteína de fusión del virus sincitial respiratorio (VSR).



Nota: Se presentan las conformaciones de acoplamiento con mayor afinidad y los residuos involucrados en la interacción. Las líneas punteadas de color rosado indican interacciones hidrofóbicas, y las líneas verdes representan los puentes de hidrógeno.

Los terpenos con afinidades de unión favorables mostraron una tendencia a localizarse en dominios estructurales asociados con la maquinaria de fusión viral, incluyendo péptidos de fusión, regiones heptádicas y dominios de transición conformacional. Este patrón fue consistente entre las glicoproteínas evaluadas, sugiriendo una posible preferencia de estos metabolitos por regiones funcionalmente conservadas involucradas en la entrada viral.

3.2.3 Afinidad de unión de flavonoides del EXT de *Lippia alba*

El perfil de flavonoides del extracto de *Lippia alba*, reportado por Velandia et al. (2025), permitió identificar un total de 15 compuestos de interés, predominando los flavonoides glicosilados (90,7–97,1 % según el quimiotipo), entre los cuales destacan la tricina-7-diglucurónido, el crisoeriol-7-diglucurónido, el crisoeriol-7-glucurónido, la tricina-glucurónido y la apigenina-7-glucurónido. Asimismo, se encontraron flavonoides aglicones (3,0–9,3 %), siendo la apigenina y la cirsimaritina los compuestos más representativos dentro de esta fracción. Los 15 flavonoides seleccionados fueron evaluados mediante acoplamiento molecular frente a las cuatro glicoproteínas de envoltura descritas anteriormente. Los valores de energía de unión obtenidos se presentan en la tabla 5.

Con base en los valores de energía, los quince flavonoides evaluados presentaron afinidades de unión favorables frente a las cuatro glicoproteínas virales analizadas, con energías comprendidas entre -7.44 y -10.40 kcal/mol. Todos los compuestos superaron el umbral de afinidad establecido (≤ -7.0 kcal/mol), contrastando con el comportamiento observado para los terpenos. Los flavonoides glicosilados mostraron las energías de unión más favorables, destacándose el crisoeriol-7-diglucurónido como el compuesto con mayor afinidad frente a las glicoproteínas S ($-10,38$ kcal/mol), HA ($-10,01$ kcal/mol) y F ($-10,40$ kcal/mol), mientras que la

apigenina-7-glucurónido presentó la energía más favorable frente a gp160 (-9,37 kcal/mol). Los monoglucurónidos y glucósidos restantes mostraron energías favorables, mientras que las agliconas (apigenina, luteolina, naringenina, acacetina, cirsimaritina, nepetina y salvigenina) presentaron valores consistentemente menos negativos (-7.44 a -8.74 kcal/mol).

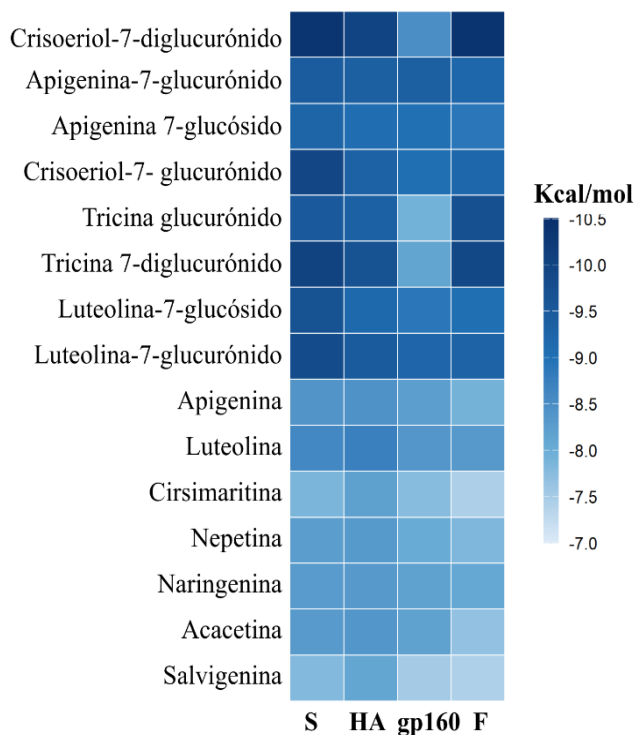
Tabla 5.

Energías de unión obtenidas mediante acoplamiento molecular entre los flavonoides de Lippia alba y glicoproteínas virales.

Compuesto	S	HA	gp160	F
Crisoeriol-7-diglucurónido	-10.38 ± 0.18	-10.01 ± 0.14	-8.51 ± 0.17	-10.40 ± 0.10
Apigenina-7-glucurónido	-9.47 ± 0.18	-9.37 ± 0.09	-9.37 ± 0.33	-9.22 ± 0.06
Apigenina 7-glucósido	-9.27 ± 0.30	-9.08 ± 0.20	-9.03 ± 0.33	-8.92 ± 0.07
Crisoeriol-7- glucurónido	-9.96 ± 0.20	-9.33 ± 0.14	-9.05 ± 0.39	-9.22 ± 0.05
Tricina glucurónido	-9.5 ± 0.11	-9.35 ± 0.09	-7.95 ± 0.08	-9.74 ± 0.05
Tricina 7-diglucurónido	-10.04 ± 0.41	-9.70 ± 0.19	-8.15 ± 0.11	-9.92 ± 0.12
Luteolina-7-glucósido	-9.67 ± 0.17	-9.18 ± 0.10	-8.92 ± 0.38	-9.05 ± 0.06
Luteolina-7-glucurónido	-9.83 ± 0.27	-9.48 ± 0.11	-9.24 ± 0.42	-9.31 ± 0.03
Apigenina	-8.41 ± 0.20	-8.45 ± 0.18	-8.25 ± 0.52	-7.93 ± 0.16
Luteolina	-8.62 ± 0.18	-8.74 ± 0.40	-8.38 ± 0.45	-8.33 ± 0.17
Cirsimaritina	-7.88 ± 0.16	-8.21 ± 0.19	-7.77 ± 0.19	-7.45 ± 0.05
Nepetina	-8.26 ± 0.15	-8.34 ± 0.11	-8.05 ± 0.16	-7.85 ± 0.12
Naringenina	-8.31 ± 0.23	-8.33 ± 0.17	-8.20 ± 0.48	-8.10 ± 0.14
Acacetina	-8.32 ± 0.28	-8.39 ± 0.26	-8.20 ± 0.35	-7.68 ± 0.30
Salvigenina	-7.81 ± 0.14	-8.12 ± 0.16	-7.53 ± 0.10	-7.44 ± 0.05
Compuestos de referencia				
Baicalina	-9.23 ± 0.44	-9.91 ± 0.21	-9.26 ± 0.45	-9.00 ± 0.06
Curcumina	-8.03 ± 0.42	-8.28 ± 0.22	-7.93 ± 0.21	-7.98 ± 0.31
Rhein	-8.69 ± 0.20	-8.99 ± 0.52	-7.94 ± 0.23	-8.13 ± 0.15
Quercetina	-8.65 ± 0.27	-8.63 ± 0.25	-8.54 ± 0.33	-8.48 ± 0.37

Figura 6

Mapa de calor de las energías libres de unión de los componentes del EXT de Lippia alba con las glicoproteínas de la envoltura de los virus analizados.



Nota: S: proteína Spike (SARS-CoV-2); HA: hemaglutinina (virus de la influenza); gp160: glicoproteína de la envoltura (VIH-1); F: proteína de fusión (VSR).

3.2.4 Interacciones moleculares de los flavonoides

Los flavonoides evaluados mostraron un patrón de unión distinto al observado para los terpenos. Mientras que los terpenos establecieron interacciones exclusivamente hidrofóbicas sin formación de puentes de hidrógeno, los flavonoides presentaron diferentes tipos de interacciones moleculares, incluyendo puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, π -catión y enlaces

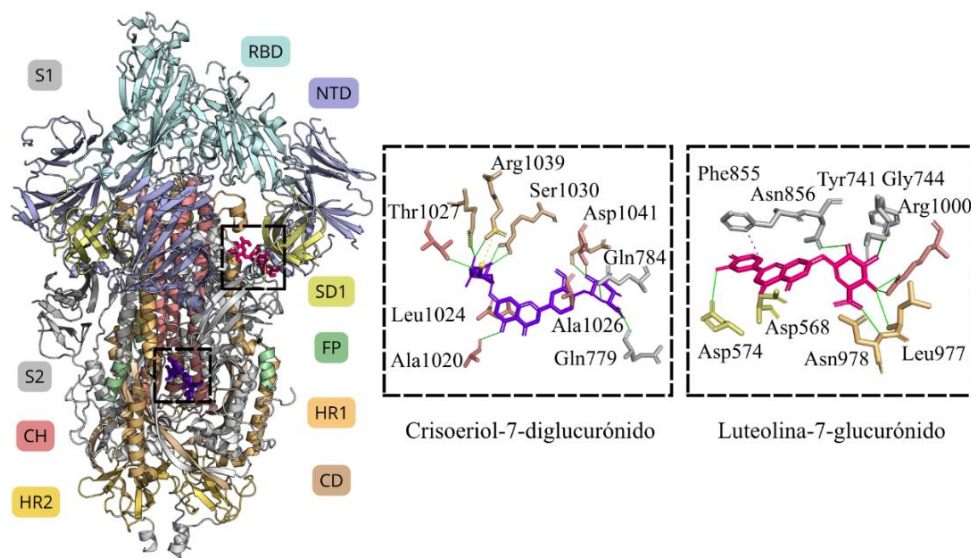
salinos en las cuatro glicoproteínas virales. Este perfil de interacciones más diverso podría explicar sus energías de unión más favorables.

En la glicoproteína S, los flavonoides se distribuyeron principalmente en la subunidad S2 y en la interfaz S1/S2 (Figura 7). Ocho compuestos se localizaron en las regiones HR1, CH y CD. Los compuestos con las menores energías de unión fueron crisoeriol-7-diglucurónido, tricina-7-diglucurónido y tricina-glucurónido, los cuales formaron puentes de hidrógeno con residuos como Arg1039, Asn1023 y Arg1000.

Por otro lado, siete flavonoides se localizaron en la interfaz S1/S2, específicamente en la región de contacto entre los subdominios SD de la subunidad S1 y los dominios CH/HR1 de la subunidad S2. Entre ellos, crisoeriol-7-glucurónido (-9.96 kcal/mol), luteolina-7-glucurónido (-9.83 kcal/mol) y apigenina-7-glucurónido (-9.47 kcal/mol) presentaron las afinidades de unión más favorables, estableciendo puentes de hidrógeno con residuos como Arg1000 y Tyr741. Dada la participación de esta región en los cambios conformacionales asociados a la activación de la proteína S, la ocupación de estos sitios podría interferir con el desprendimiento de la subunidad S1 o con los reordenamientos estructurales requeridos para la exposición de la maquinaria de fusión viral (Cai et al., 2020; Liu & Yang, 2021).

Figura 7.

Resultados representativos del acoplamiento molecular entre flavonoides del extracto (EXT) de Lippia alba y la glicoproteína spike del SARS-CoV-2.



Nota: Se presentan las conformaciones de acoplamiento con mayor afinidad y los residuos involucrados en la interacción. Las líneas punteadas de color rosado indican interacciones hidrofóbicas, y las líneas verdes representan los puentes de hidrógeno.

En la hemaglutinina (HA), los flavonoides se localizaron principalmente en tres regiones funcionales: el péptido de fusión (FP), la región de empaquetamiento HR1/HR2 y la interfaz HA1-RBD/HA2-loop (Figura 8).

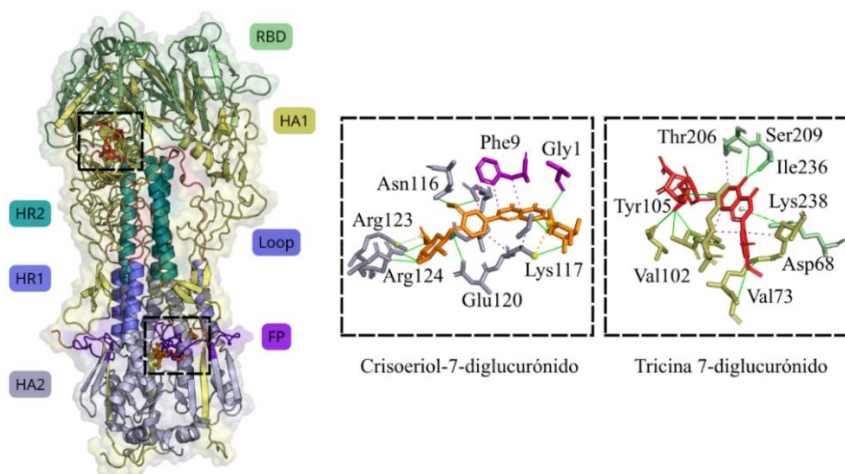
Dos compuestos, crisoeriol-7-diglucuronido (-10,01 kcal/mol) y luteolina (-8.74 kcal/mol), se unieron al péptido de fusión (FP) de la subunidad HA2, estableciendo puentes de hidrógeno con residuos como Glu120 y Arg124. Dada la función de esta región en el inicio del proceso de fusión viral, la ocupación de este sitio podría asociarse con una posible interferencia de la inserción inicial del péptido de fusión en la membrana endosomal (Skehel & Wiley, 2000; Liu & Yang, 2021).

La mayoría de los flavonoides (13 compuestos) se localizó en la región de empaquetamiento HR1/HR2 y el loop adyacente. Entre ellos, luteolina-7-glucurónido (-9,48 kcal/mol), apigenina-7-glucurónido (-9.37 kcal/mol) y crisoeriol-7-glucurónido (-9.33 kcal/mol) presentaron las afinidades de unión más favorables, formando puentes de hidrógeno con residuos como Arg54, Glu103 y Lys307. La localización en estas regiones heptádicas es consistente con una posible interferencia de los reordenamientos estructurales requeridos para la formación del haz de seis hélices durante la fusión viral (Liu & Yang, 2021).

Adicionalmente, tricina-7-diglucurónido se unió de manera exclusiva en la interfaz HA1-RBD/HA2-loop (-9,70 kcal/mol), interactuando con residuos como Thr206, Asp68 y Val73. Debido a que esta región participa en el reconocimiento de receptores celulares, su ocupación podría asociarse con una posible alteración de las etapas iniciales de reconocimiento y entrada viral (Skehel & Wiley, 2000).

Figura 8.

Resultados representativos del acoplamiento molecular entre flavonoides del extracto (EXT) de Lippia alba y la proteína HA del virus de la influenza.



Nota: Se presentan las conformaciones de acoplamiento con mayor afinidad y los residuos involucrados en la interacción. Las líneas punteadas de color rosado indican interacciones hidrofóbicas, y las líneas verdes representan los puentes de hidrógeno.

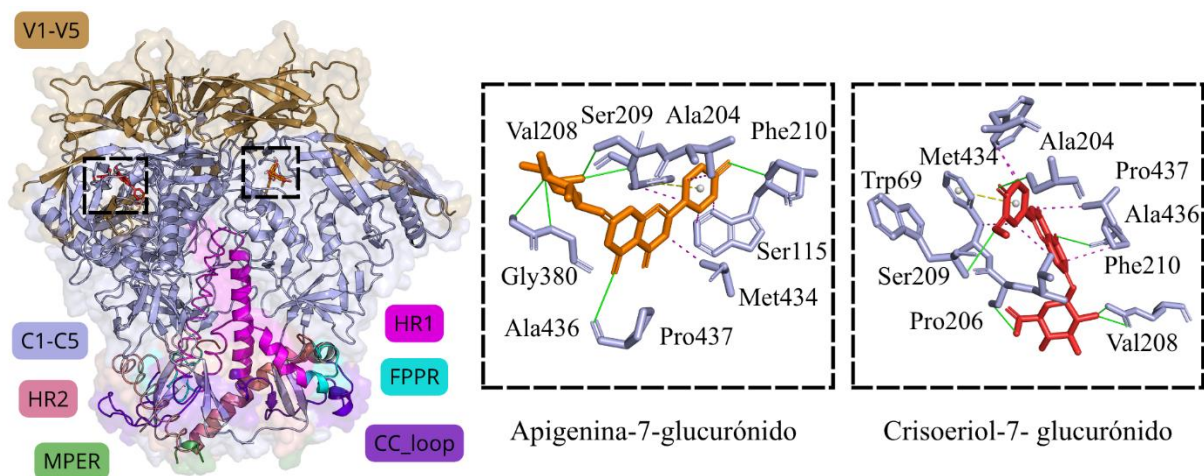
La Figura 9 presenta los sitios de unión de los flavonoides con la glicoproteína de envoltura gp160 del VIH-1. Los compuestos se distribuyeron principalmente en dos regiones estructurales: los dominios constantes de gp120 (C1-C2-C4) y la interfaz gp120-gp41.

La mayoría de los flavonoides (13 compuestos) se localizó en los dominios constantes de gp120. Entre ellos, apigenina-7-glucurónico (-9.37 kcal/mol), luteolina-7-glucurónico (-9.24 kcal/mol) y crisoeriol-7-glucurónico (-9.05 kcal/mol) presentaron las afinidades de unión más favorables, estableciendo puentes de hidrógeno con residuos como Ser115 y Pro437. Estas regiones participan en las interacciones entre gp120 y gp41 y en los cambios conformacionales inducidos por la unión a CD4 (Finzi et al., 2010).

Por otro lado, dos flavonoides, tricina-7-diglucurónido (-8,15 kcal/mol) y tricina-glucurónido (-7.95 kcal/mol), se localizaron en la interfaz gp120-gp41 (región C1-HR1), donde interactuaron mediante puentes de hidrógeno con residuos como Val570, Asn67 y Trp69. Dada la función de esta interfaz en la comunicación estructural entre ambas subunidades, la ocupación de estos sitios podría asociarse con una posible interferencia de los reordenamientos conformacionales requeridos para la activación de la maquinaria de fusión viral (Liu & Yang, 2021).

Figura 9.

Resultados representativos del acoplamiento molecular entre flavonoides del extracto (EXT) de Lippia alba y la glicoproteína de envoltura gp160 del VIH-1.



Nota: Se presentan las conformaciones de acoplamiento con mayor afinidad y los residuos involucrados en la interacción. Las líneas punteadas de color rosado indican interacciones hidrofóbicas, y las líneas verdes representan los puentes de hidrógeno.

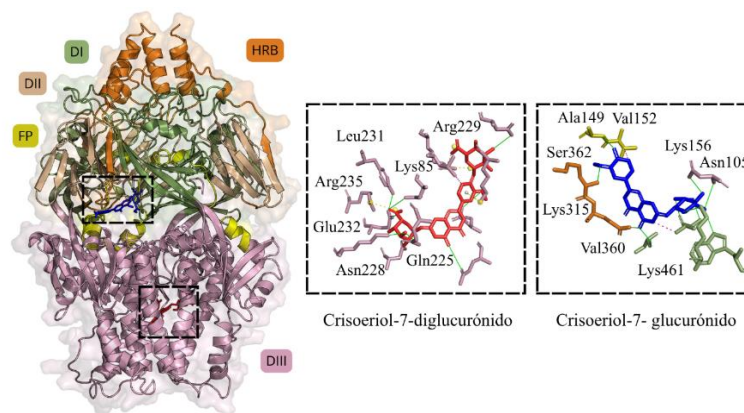
La Figura 10 presenta los sitios de unión de los flavonoides con la proteína de fusión (F) del VSR. La mayoría de los compuestos (13 flavonoides) se localizó en el dominio DIII de la subunidad F1. Entre ellos, crisoeriol-7-diglucurónido (-10.40 kcal/mol), tricina-7-diglucurónido (-

9.92 kcal/mol) y tricina-glucurónido (-9.74 kcal/mol) presentaron las afinidades de unión más favorables, estableciendo puentes de hidrógeno con residuos como Gln225, Asn228 y Arg235. Debido a la participación de este dominio en la reorganización estructural de la proteína F durante la fusión viral, la ocupación de estos sitios podría asociarse con una posible interferencia de los cambios conformacionales requeridos para la formación del haz de seis hélices (Swanson et al., 2011; Liu & Yang, 2021).

Adicionalmente, apigenina-7-glucurónido y crisoeriol-7-glucurónido se localizaron en la interfaz FP-DI-DIII-HRB, con energías de unión de hasta -9,22 kcal/mol. Estos compuestos interactuaron mediante puentes de hidrógeno con residuos como Val360, Asn105 y Lys315. Dado que esta región incluye el péptido de fusión (FP), la ocupación de esta interfaz podría asociarse con una posible alteración de las etapas iniciales del proceso de fusión viral (Liu & Yang, 2021).

Figura 10

Resultados representativos del acoplamiento molecular entre flavonoides del extracto (EXT) de Lippia alba y la proteína de fusión (F) del virus sincitial respiratorio (VSR).



Nota: Se presentan las conformaciones de acoplamiento con mayor afinidad y los residuos involucrados en la interacción. Las líneas punteadas de color rosado indican interacciones hidrofóbicas, y las líneas verdes representan los puentes de hidrógeno.

La Tabla 6 resume los sitios de acoplamiento, los residuos de aminoácidos involucrados y los principales tipos de interacciones moleculares predichas para los flavonoides frente a cada proteína diana. En contraste con los terpenos, los flavonoides establecieron una mayor diversidad de interacciones, incluyendo puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, π -catión y enlaces salinos, lo que podría estar asociado con las energías de unión más favorables observadas para este grupo de metabolitos.

Tabla 6

Sitios de acoplamiento, residuos involucrados y energías de unión de los flavonoides del extracto de Lippia alba frente a glicoproteínas virales.

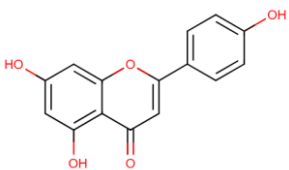
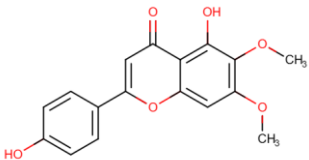
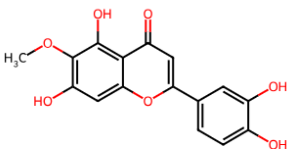
Nombre /ID PubChem	Proteína diana: sitio de unión	Residuos de aminoácidos. Puentes de hidrógeno en negrita	Kcal/mol
Apigenina 5280443 	S: S2	Trp886, Gln1036, Tyr1047, Gln1036, His1048, Trp886.	-8.41 $\pm$ 0.20
	HA: HA2-HR1	Ile29, Val55, Pro293, Phe294, Ile29, Lys307.	-8.45 $\pm$ 0.18
	gp160: C1-C2-C4	Pro437 , Phe210, Val208, Trp112, Ala204, Ala436, Met434.	-8.25 $\pm$ 0.52
	F: DI-DII-DIII	Ser362, Asn460, Asn105, Ile407, His317, Lys315, Ser409 , Val360, Thr408.	-7.93 $\pm$ 0.16
Cirsimaritina 188323 	S: S1/S2: SD-CH	Phe855, Thr573, Met740, Gly744, Arg1000.	-7.88 $\pm$ 0.16
	HA: HA2-HR2	Trp92, Tyr94, Glu97, Asp90 , Tyr94.	-8.21 $\pm$ 0.19
	gp160: C1-C2-C4	Ser115, Pro437 , Phe210, Trp112, Val208, Ala204, Ala436, Ile439, Met434.	-7.77 $\pm$ 0.19
	F: DIII	Gln225, Asn228, Gln224, Glu232 , Leu231, Tyr250.	-7.45 $\pm$ 0.05
Nepetina 5317284 	S: S1/S2: SD-CH	Pro589, Phe855, Thr573, Gly744, Asn856, Arg1000.	-8.26 $\pm$ 0.15
	HA: HA2-HR1-HR2	Tyr94, Arg54, Ser93, Glu97.	-8.34 $\pm$ 0.11
	gp160: C1-C2-C4	Pro437, Ile439, Ala436, Ala204, Val208, Met434, Trp112, Phe210.	-8.05 $\pm$ 0.16
	F: DIII	Ser255 , Thr253, Lys85, Arg235.	-7.85 $\pm$ 0.12

Tabla 6. Continuación.

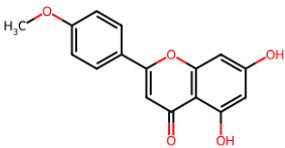
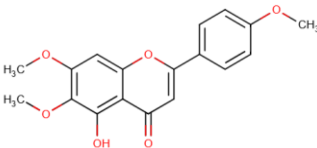
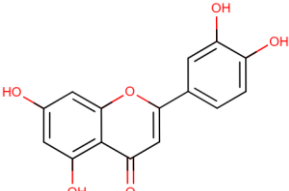
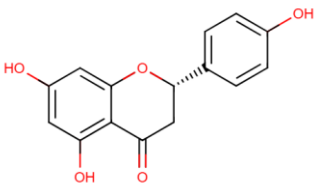
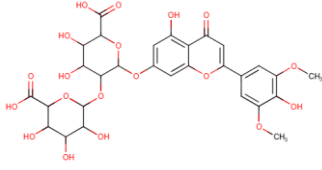
Acacetina 5280442	S: S2: CH	Leu763, Gln1002, Gln1005, Thr1006, Thr1009, Gln1010, Gln1002, Gln1005, Gln1010.	-8.32 ± 0.28
	HA: HA2-HR1-HR2	Ile29, Val55, Ala101, Pro293, Phe294, Ile29, Lys307.	-8.39 ± 0.26
	gp160: C1-C2-C3-C4	Gly380, Ser115, Pro437, Ala204, Ala436, Phe210, Val208, Leu111, Trp112, Met434.	-8.20 ± 0.35
	F: DI-DII-DIII	Ile407, Lys315, Ser409, His317, Asn460, Asn105, Val360, Thr408.	-7.68 ± 0.30
Salvigenina 161271	S: S2: CD	Trp886, Val1040, Gln1036, His1048, Arg1107, Tyr1047.	-7.81 ± 0.14
	HA: HA2-HR1-HR2	Tyr94, Leu98, Lys307, Arg54.	-8.12 ± 0.16
	gp160: C1-C2-C4-V3	Arg304, Lys65, Ile439, Ala204, Ala436, Met434, Phe210, Trp112.	-7.53 ± 0.10
	F: DI-DIII	Thr100, Ala355, Lys315, Asn105, Cys358, Val360, Trp341.	-7.44 ± 0.05
Luteolina 5280445	S: S1/S2: SD-HR1-CH	Pro589, Thr572, Thr573, Tyr741, Gly744, Leu977, Arg1000.	-8.62 ± 0.18
	HA: HA2-FP	Phe3, Phe9, Glu120, Asn116, Glu120, Arg124.	-8.74 ± 0.40
	gp160: C1-C2-C4	Trp112, Ala204, Val208, Phe210, Pro437, Ser115, Pro206, Arg304.	-8.38 ± 0.45
	F: DIII	Lys85, Arg229, Leu231, Lys85, Gln225, Asn228.	-8.33 ± 0.17
Naringenina 439246	S: S1/S2: SD-HR1-CH	Thr572, Ile742, Gly744, Asn856, Asn978, Arg1000.	-8.31 ± 0.23
	HA: HA2-HR1-HR2	Val55, Tyr94, Glu97, Leu98, Leu99, Ser93, Glu103, Lys307, Gln311, Arg54.	-8.33 ± 0.17
	gp160: C2-C3-C4	Asn195, Asn425, Gln428, Thr198, Ser199, Asp368, Lys421, Asn425, Gln428.	-8.20 ± 0.48
	F: DIII	Lys85, Asn88, Leu231, Lys85, Glu92, Gln225, Asn228, Arg235.	-8.10 ± 0.14
Tricina 7-diglucurónido 131752191	S: S2: CH	Leu1024, Ala1026, Ala1020, Asn1023, Ser1030, Arg1039.	-10.04 ± 0.41
	HA: (HA1-RBD) (HA2-loop)	Tyr105, Asp68, Val73, Val102, Thr206, Ser209, Ile236, Lys238.	-9.70 ± 0.19
	gp160: C1-HR1	Val570, Asn67, Trp69, Ala73, Ser110, Asp113, Gln114, Ser115, Val570, His72.	-8.15 ± 0.11
	F: DIII	Lys85, Gln224, Gln225, Asn228, Glu232, Arg235, Tyr250, Lys85.	-9.92 ± 0.12

Tabla 6. Continuación.

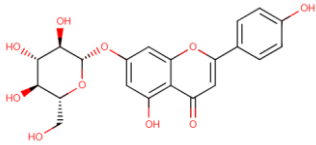
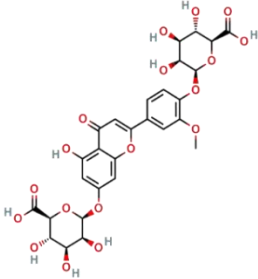
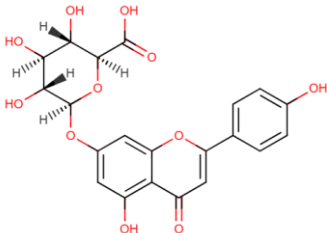
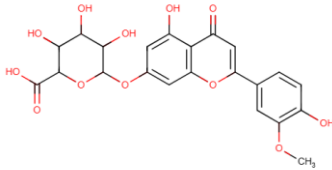
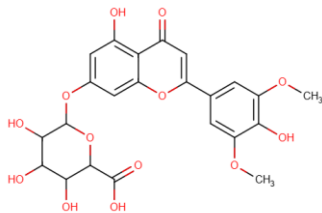
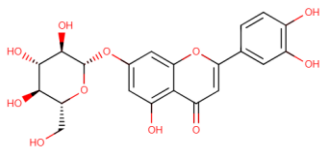
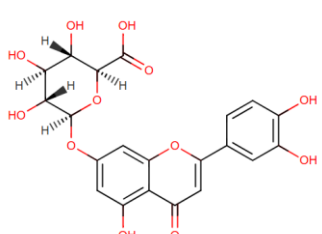
Apigenina 7-glucósido 5280704	S: S2: CD	Val1040, Tyr1047, Asn907 , Ile909 , Gly1046 , His1048 , Gly1093 , Arg1107 , Asn1108 .	-9.27 ± 0.30
	HA: HA2-HR1-HR2	Ile29, Arg54, Leu99, Ala101, Arg54 , Ser93 , Glu97 , Lys307 , Gln311 , <i>Lys307</i> , Tyr94.	-9.08 ± 0.20
	gp160: C2-C3-C4	Glu370, Gln428, Ile430, Thr198 , Lys421 , Ile423 , Asn425 , Gln428 .	-9.03 ± 0.33
	F: DIII	Lys85, Asn88, Leu231, Thr253, Lys85 , Glu92 , Gln225 , Asn228 , Arg229 , Glu232 , Tyr250 , Asn254 , Ser255 , <i>Lys85</i> , <i>Arg235</i> .	-8.92 ± 0.07
Crisoeriol-7 diglucurónido 44258206	S: S2: CH	Leu1024, Ala1026, Gln779 , Gln784 , Ala1020 , Thr1027 , Ser1030 , Arg1039 , Asp1041 , <i>Arg1039</i> .	-10.38 ± 0.18
	HA: HA2-FP	Phe9, Lys117, Glu120, Gly1 , Asn116 , Lys117 , Glu120 , Arg124 , <i>Lys117</i> , <i>Arg123</i> .	-10.01 ± 0.14
	gp160: C1-C2-C4	Gly431 , Gln432 , His66 , Pro118 , Ser115 , Cys205.	-8.51 ± 0.17
	F: DIII	Glu232 , Arg235 , Gln225 , Asn228 , Lys85 , Leu231 , Arg229 , Lys85.	-10.40 ± 0.10
Apigenina-7-glucurónido 5319484	S: S1/S2: SD-HR1- CH	Asp568, Phe855, Tyr741 , Ile742 , Gly744 , Leu977 , Asn978 , Arg1000 .	-9.47 ± 0.18
	HA: HA2-loop-HR2	Glu67, Phe70, Tyr105, Ala106, His64 , Ser71 , Arg76 , Asp79 , Ala106 , Ser110 , Arg269 , Tyr105.	-9.37 ± 0.09
	gp160: C1-C2-C3- C4	Pro437 , Ser115 , Gly380 , Ser209 , Ala436, Ala204, Val208, Phe210, Met434.	-9.37 ± 0.33
	F: FP-DI-DIII-HRB	Val360 , Asn105 , Gln462 , Ala149 , Val152.	-9.22 ± 0.06
Crisoeriol-7- glucurónido 14630703	S: S1/S2: SD-HR1- CH	Pro589, Phe855, Thr549 , Leu977 , Asn978 , Arg1000 , <i>Arg1000</i> .	-9.96 ± 0.20
	HA: HA2-loop-HR2	Glu67, Tyr105, Ala106, His64 , Glu67 , Glu69 , Ser71 , Arg76 , Glu81 , Ser110 , Arg269 , <i>Arg76</i> <i>Arg109</i> Tyr105.	-9.33 ± 0.14
	gp160: C1-C2-C4	Pro437 , Ser209 , Trp69 , Pro206 , Ala204, Ala436, Val208, Phe210, Met434.	-9.05 ± 0.39
	F: FP-DI-DII-DIII- HRB	Ser362 , Val360 , Asn105 , Lys315 , Lys461, Lys156, Val152, Ala149.	-9.22 ± 0.05

Tabla 6. Continuación.

 Tricina glucurónico 44258271	S: S2: CH	Asn1023, Leu1024, Ala1026, Ala1020, Asn1023, Thr1027, Ser1030, Arg1039, Arg1039.	-9.5 ± 0.11
	HA: HA2-loop	Tyr105, Glu69, Ser71, Glu72, Val102, Arg269, Arg76, Tyr105.	-9.35 ± 0.09
	gp160: C2-C5	Lys252, Lys485, Tyr484, Glu267, Lys229, Glu482, Ile251, His249.	-7.95 ± 0.08
	F: DIII	Ser255, Asn88, Asn228, Glu232, Arg235, Lys85, Ala89, Leu231.	-9.74 ± 0.05
 Luteolina-7-glucósido 5280637	S: S2: HR1-CH	Phe855, Tyr741, Gly744, Leu977, Asn978, Arg1000.	-9.67 ± 0.17
	HA: HA2-loop	Glu67, Phe70, Tyr105, Ala106, His64, Glu67, Glu69, Ser71, Arg76, Arg109, Arg269, Arg76, Tyr105.	-9.18 ± 0.10
	gp160: C1-C2-C4-V3	Ser209, Arg304, Ser115, Pro206, Ala204, Ala436, Pro437, Val208, Phe210, Met434.	-8.92 ± 0.38
	F: DIII	Asn228, Gln225, Lys85, Arg235, Glu232, Lys85, Arg229.	-9.05 ± 0.06
 Luteolina-7-glucurónico 5280601	S: S1/S2: SD-HR1-CH	Asp568, Phe855, Asp574, Tyr741, Gly744, Asn856, Leu977, Asn978, Arg1000.	-9.83 ± 0.27
	HA: HA2-HR1-loop-HR2	Arg54, Leu99, Ala101, Ile29, Arg54, Lys58, Asn60, Ser93, Glu103, Lys307, Gln311, Lys307.	-9.48 ± 0.11
	gp160: C1-C2-C3-C4	Ser115, Gly380, Ser209, Pro437, Ala204, Ala436, Val208, Phe210, Met434.	-9.24 ± 0.42
	F: DIII	Gln225, Asn228, Lys85, Arg235, Lys85.	-9.31 ± 0.03

Nota: Los residuos se codifican según el tipo de interacción: negrita (puentes de hidrógeno), normal (hidrofóbicas), subrayado (π -catión), cursiva (enlaces salinos).

3.3. Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo inferir plausibles mecanismos de acción virucida de los terpenos y flavonoides de *Lippia alba* sobre virus patógenos para humanos, mediante la evaluación de su afinidad de enlace con las glicoproteínas virales a través de análisis *in silico*. Los

resultados obtenidos sugieren que los metabolitos secundarios de *Lippia alba* presentan afinidades de unión favorables frente a glicoproteínas de envoltura de cuatro virus de relevancia clínica: SARS-CoV-2, Influenza A (H1N1), VIH-1 y Virus Sincitial Respiratorio (VSR). Este hallazgo es consistente con investigaciones previas del grupo CROM-MASS, que documentaron actividad virucida de aceites esenciales de especies nativas colombianas frente a virus transmitidos por vectores como dengue y fiebre amarilla (Meneses et al., 2009; Ocazonez et al., 2010; Silva-Trujillo et al., 2022).

Un patrón claro emergió del análisis comparativo entre las dos clases de metabolitos. Los flavonoides exhibieron consistentemente mayor afinidad que los terpenos en las cuatro glicoproteínas, lo cual podría estar relacionado con su capacidad para formar múltiples puentes de hidrógeno con residuos polares, mientras que los terpenos se estabilizan predominantemente mediante interacciones hidrofóbicas. Este patrón concuerda con lo reportado por Kulkarni et al. (2020) y Azeem et al. (2022) en análisis *in silico* de fitoquímicos contra proteínas virales. Adicionalmente, los flavonoides glucosilados mostraron consistentemente mayor afinidad que sus contrapartes agliconas, hallazgo que coincide con lo observado por Velandia et al. (2025) en estudios con extractos de *Lippia* contra dengue.

La mayor afinidad observada para los flavonoides glucosilados podría estar relacionada con su capacidad para establecer una red más extensa de interacciones con las glicoproteínas virales (Xiao, 2017). En comparación con las agliconas, estos compuestos poseen un mayor número de grupos hidroxilo y carboxilo capaces de actuar como donadores y aceptores de puentes de hidrógeno, además de favorecer interacciones electrostáticas y enlaces salinos con residuos cargados de las proteínas (Ortega et al., 2017). Este comportamiento fue consistente con los resultados obtenidos en el presente estudio, donde los flavonoides conjugados presentaron un

mayor número de puentes de hidrógeno y las energías de unión más favorables. Hallazgos similares han sido reportados para flavonoides glucuronidados en estudios de modelamiento molecular frente a proteínas virales, sugiriendo que la conjugación con azúcares incrementa la complementariedad estructural y la estabilidad de los complejos proteína-ligando (Ortega et al., 2017; Pourfarzad et al., 2024).

El análisis de los sitios de unión reveló que los metabolitos de *Lippia alba* se ubican en regiones funcionales conservadas de las glicoproteínas virales evaluadas. En la proteína Spike del SARS-CoV-2, los compuestos se localizaron predominantemente en el dominio S2, específicamente en las regiones heptadéticas HR1 y HR2, el dominio conector (CD) y el péptido de fusión (FP). Esta distribución es relevante porque el dominio S2 contiene la maquinaria de fusión viral conservada entre la familia de Coronavirus, y la unión de ligandos a esta región puede interferir con los cambios conformacionales necesarios para la entrada viral (Eckert & Kim, 2001; White et al., 2008). La unión de ligandos a los bolsillos hidrofóbicos de la región de fusión asociados al FP ha sido demostrada como un mecanismo de amplio espectro eficaz para bloquear el cambio conformacional y la entrada viral (Liu & Yang, 2021). Por otra parte, se observó afinidad por el dominio de unión al receptor (RBD) en la subunidad S1, hallazgo que concuerda con lo reportado por Kulkarni et al. (2020), quienes identificaron el RBD como una diana susceptible a fitoquímicos naturales. La interacción de fitoquímicos con estos dominios funcionales ha sido ampliamente respaldada por estudios previos de acoplamiento molecular realizados sobre la proteína Spike (Pandey et al., 2021; Rameshkumar et al., 2021).

Al evaluar la hemaglutinina (HA) del virus de la Influenza A, se evidenció que los metabolitos de *Lippia alba* convergieron en la subunidad HA2, donde se localiza la maquinaria de fusión. De manera destacada, varios compuestos interactuaron con residuos como Tyr94, Trp92,

Lys307 y Arg54, localizados en una región que coincide parcialmente con el sitio de unión descrito para Arbidol, un inhibidor de fusión de amplio espectro con eficacia demostrada frente al virus de la influenza (Kadam & Wilson, 2017). La literatura documenta que la unión de ligandos a esta red de residuos ha sido asociada con un impedimento estérico que estabiliza la conformación de pre-fusión (Kadam & Wilson, 2017). Complementariamente, se identificaron interacciones con los residuos N-terminales del péptido de fusión, región estrictamente conservada y esencial para la penetración en la membrana huésped (Lorieau et al., 2010). Este patrón de inhibición multiblancos concuerda con investigaciones *in silico* recientes que demuestran afinidad de flavonas por la subunidad HA2 (Bansal et al., 2022). En conjunto, estos hallazgos sugieren que los fitoquímicos de *Lippia alba* podrían interactuar con elementos estructurales involucrados en los cambios conformacionales necesarios para la fusión viral.

Para el VIH, los ligandos se ubicaron en regiones críticas de la envoltura gp160. Los terpenos se localizaron consistentemente en la región C1-HR1 de gp41, interactuando con residuos que forman parte de una cavidad hidrofóbica esencial para la estabilidad del trímero de fusión (Bruun et al., 2023). Estudios computacionales recientes han demostrado que estos residuos conservados son críticos para la estabilidad termodinámica del core de fusión y representan dianas validadas para inhibidores de entrada (Yu et al., 2013). Dado el papel de esta cavidad hidrofóbica en la estabilidad del núcleo de fusión, la interacción de pequeños ligandos con esta región podría influir en los reordenamientos estructurales requeridos para la formación del haz de seis hélices, un proceso ampliamente reconocido como diana para inhibidores de entrada dirigidos a gp41 (Matthews et al., 2004).

Por otra parte, varios flavonoides se localizaron en dominios constantes de gp120, una región involucrada en la comunicación estructural entre gp120 y gp41 tras la unión al receptor

celular. La ocupación de estos sitios es consistente con una posible influencia sobre los cambios conformacionales que preceden a la activación de la maquinaria de fusión (Finzi et al., 2010). Este patrón general concuerda con evaluaciones computacionales previas en las que terpenos y flavonoides mostraron afinidad favorable por regiones funcionales de gp41 y gp120 asociadas con el proceso de entrada viral (Kaur et al., 2020; Xiao et al., 2018).

En la proteína F del VSR, se observó una localización consistente de los ligandos en el dominio III (DIII) y la región del péptido de fusión junto a la hélice B (FP-HRB). Esta distribución es biológicamente relevante dado que el dominio III contiene epítomos antigénicos críticos y residuos involucrados en el reconocimiento inicial con la superficie celular, mientras que el péptido de fusión media la inserción directa en la membrana huésped durante el proceso de entrada viral (McLellan et al., 2013). La localización de los terpenos en el péptido de fusión y la región HRB sugiere una posible interacción con elementos estructurales involucrados en las etapas tempranas del proceso de fusión viral (Battles et al., 2016). Por su parte, los flavonoides glucosilados establecieron múltiples puentes de hidrógeno con residuos del dominio III. La localización observada es consistente con una posible interacción sobre regiones involucradas en la estabilidad estructural de la proteína F. Estudios previos han demostrado que la estabilización experimental de la conformación de prefusión puede impedir los reordenamientos estructurales necesarios para la fusión de membranas (Xiong et al., 2024). Este patrón de unión en regiones conservadas concuerda con la arquitectura de las proteínas de fusión Clase I, donde el dominio III y el péptido de fusión son elementos estructurales comunes y críticos para la infectividad (White et al., 2008). La literatura indica que la inhibición simultánea de múltiples dianas en glicoproteínas virales como las proteínas de adhesión y fusión representa una estrategia eficaz para bloquear la entrada viral (Liu & Yang, 2021). De hecho, se ha demostrado recientemente que taninos

hidrolizables inhiben la entrada del VSR mediante el bloqueo coordinado de la glicoproteína G y la proteína de fusión F (Xiong et al., 2024). En este contexto, la localización de los fitoquímicos de *Lippia alba* en dos regiones funcionales distintas de la proteína F sugiere la posibilidad de una acción complementaria sobre diferentes etapas asociadas al proceso de entrada viral. Esta hipótesis deberá ser evaluada experimentalmente para determinar su relevancia biológica.

Esta convergencia de sitios de unión a través de cuatro familias virales refleja la conservación evolutiva de las proteínas de fusión clase I. Según White et al. (2008), virus con envoltura tan diversos como Coronavirus, Orthomixovirus, Paramixovirus y Retrovirus comparten un mecanismo estructural común para la fusión de membranas, caracterizado por la presencia de regiones heptadéticas (HR1 y HR2) que forman un núcleo de seis hélices durante la transición de pre-fusión a post-fusión. Eckert & Kim (2001) describieron que el péptido de fusión, las regiones heptadéticas y los dominios de anclaje son elementos funcionales conservados porque median pasos mecánicos esenciales e irremplazables en la entrada viral. Por lo tanto, la capacidad de los metabolitos de *Lippia alba* para reconocer estas regiones en SARS-CoV-2, Influenza, VIH y VSR simultáneamente sugiere que los fitoquímicos interactúan con bolsillos estructurales fundamentales para la infectividad viral, independientemente de la familia taxonómica del patógeno. Este hallazgo tiene implicaciones para el diseño de estrategias dirigidas a virus con envoltura, ya que la interacción con regiones estructuralmente conservadas podría constituir una aproximación promisorio para el desarrollo de formulaciones con potencial actividad frente a múltiples familias virales (Liu & Yang, 2021; Vargas-Echeverría et al., 2025).

Los resultados obtenidos sugieren que los metabolitos de *Lippia alba* podrían complementar los mecanismos de acción descritos para los desinfectantes convencionales, al interactuar con proteínas virales implicadas en el reconocimiento y la fusión celular.

En el contexto de la prevención de transmisión viral, los sitios de unión identificados sugieren que los fitoquímicos de *Lippia alba* podrían interferir con procesos asociados a la entrada viral. Si bien la desestabilización de la envoltura lipídica por terpenos ha sido propuesta como un mecanismo adicional para algunos aceites esenciales (Swamy et al., 2016), los hallazgos del presente estudio se centran en la interacción potencial con glicoproteínas virales involucradas en la fusión y el reconocimiento celular. En este sentido, los resultados obtenidos respaldan la necesidad de evaluar experimentalmente si la combinación de diferentes metabolitos presentes en extractos y aceites esenciales de *Lippia alba* puede generar efectos complementarios sobre la infectividad viral, tal como se ha sugerido para otras formulaciones basadas en productos naturales (Parra-Acevedo et al., 2023).

Es importante reconocer las limitaciones inherentes a este estudio. El acoplamiento molecular constituye una herramienta predictiva que permite estimar afinidades de unión y posibles sitios de interacción, pero no demuestra actividad antiviral o virucida de manera directa. Además, este enfoque no considera aspectos dinámicos como la flexibilidad conformacional de las proteínas, la biodisponibilidad de los compuestos ni las condiciones fisicoquímicas presentes en superficies contaminadas. Por consiguiente, los hallazgos deben interpretarse como hipótesis mecanísticas derivadas de modelamiento molecular que requieren validación experimental. Estudios futuros deberán incluir ensayos *in vitro* y evaluaciones de formulación para determinar si los compuestos identificados conservan su actividad en condiciones biológicas y de desinfección reales.

4. Conclusiones

El análisis *in silico* evidenció que los metabolitos de *Lippia alba* presentan afinidades de unión favorables frente a glicoproteínas de envoltura de cuatro virus de relevancia clínica. Los flavonoides mostraron consistentemente mayores afinidades de unión que los terpenos, comportamiento que podría estar relacionado con su capacidad para establecer una mayor diversidad de interacciones moleculares, particularmente puentes de hidrógeno, en comparación con las interacciones predominantemente hidrofóbicas observadas para los terpenos. Estos resultados resaltan la complementariedad química de ambas clases de metabolitos y respaldan su evaluación conjunta en estudios posteriores.

El análisis de los sitios de unión predichos reveló que los metabolitos convergen en dominios estructurales evolutivamente conservados asociados con la maquinaria de entrada viral, incluyendo péptidos de fusión, regiones heptádicas y dominios constantes. La localización de compuestos como β -gurjuneno y crisoeriol-7-diglucurónido en estas regiones permitió plantear la hipótesis de una posible interferencia con procesos conformacionales involucrados en la fusión viral. Asimismo, los flavonoides glucosilados presentaron las afinidades de unión más favorables, lo que sugiere que la presencia de glucosa podría contribuir a una mayor complementariedad estructural con las glicoproteínas evaluadas.

Estos resultados proporcionan un sustento teórico para el desarrollo de alternativas de amplio espectro derivados de *Lippia alba*. Los resultados obtenidos proporcionan evidencia computacional que respalda el potencial de *Lippia alba* como fuente de compuestos con actividad frente a glicoproteínas virales implicadas en el reconocimiento y la fusión celular. La convergencia de terpenos y flavonoides hacia regiones funcionalmente relevantes de diferentes proteínas virales sugiere una posible acción complementaria sobre múltiples etapas asociadas a la entrada viral. No

obstante, debido al carácter predictivo del acoplamiento molecular, estas hipótesis requieren validación mediante ensayos experimentales que permitan determinar la actividad virucida, las concentraciones efectivas y la viabilidad de su incorporación en formulaciones destinadas a la desinfección de superficies.

Referencias Bibliográficas

- Adasme, M. F., Linnemann, K. L., Hoogerheide, S. D., Snow, C. J., Böer, H. R., Salentin, S., Haupt, V. J., & Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: Expanding the scope of the Protein-ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W533-W538. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab294>
- Alpuche-Aranda, C. M. (2020). Infecciones emergentes, el gran reto de la salud global: Covid-19. *Salud Pública de México*, 62(2), 123-124. <https://doi.org/10.21149/11284>
- Arrizabalaga, J. (2021). El desafío de las enfermedades (re)emergentes, los límites de la respuesta biomédica y el nuevo paradigma de salud global. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 28(1), 255-281. <https://doi.org/10.1590/s0104-59702021000100013>
- Azeem, M., Mustafa, G., & Mahrosh, H. S. (2022). Virtual screening of phytochemicals by targeting multiple proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Molecular docking and molecular dynamics simulation studies. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 36. <https://doi.org/10.1177/03946320221142793>
- Bailey, E., Curcic, M., Biros, J., & Erdogmus, H. (2021). Essential oil disinfectant efficacy against SARS-CoV-2 microbial surrogates. *Frontiers in Public Health*, 9, 783832. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.783832>
- Bansal, P., Tuli, H. S., Saini, A. K., Saini, R. V., Dhama, K., Mohapatra, R. K., Chandran, D., Garg, V. K., Vashishth, A., Bhatia, G. K., & Goel, N. (2022). In Silico Targeting of influenza virus haemagglutinin receptor protein using Diosmetin, Tangeritin, and Anthocyanidins as potential drugs. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, 10(5), 995–1002. [https://doi.org/10.18006/2022.10\(5\).995.1002](https://doi.org/10.18006/2022.10(5).995.1002)

- Battles, M. B., Langedijk, J. P., Furmanova-Hollenstein, P., Chaiwatpongsakorn, S., Costello, H. M., Kwanten, L., Vranckx, L., Vink, P., Jaensch, S., Jonckers, T. H. M., Koul, A., Arnoult, E., Peeples, M. E., Roymans, D., & McLellan, J. S. (2016). Molecular mechanism of respiratory syncytial virus fusion inhibitors. *Nature Chemical Biology*, 12(2), 87–93. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1982>
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., & Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235-242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- Boyce, J. M. (2018). Alcohols as surface disinfectants in healthcare settings. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 39(3), 323–328. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.301>
- Bruun, T. U. J., Tang, S., Erwin, G., Deis, L., Fernandez, D., & Kim, P. S. (2023). Structure-guided stabilization improves the ability of the HIV-1 gp41 hydrophobic pocket to elicit neutralizing antibodies. *Journal of Biological Chemistry*, 299(3), 103062. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.103062>
- Cai, Y., Zhang, J., Xiao, T., Lu, H., Liu, Y., Yuan, L., ... & Engelman, D. M. (2020). Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science*, 369(6511), 1586–1592. <https://doi.org/10.1126/science.abd4251>
- Castaño, N., Cordts, S., Kurosu Jalil, M., & Tang, S. K. Y. (2021). Fomite transmission, physicochemical origin of virus–surface interactions, and disinfection strategies for enveloped viruses with applications to SARS-CoV-2. *ACS Omega*, 6(10), 6509–6527. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c06335>
- Dassault Systèmes. (2021). BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* (Version 2021) [Software de computadora]. <https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio/visualization>

- Demma, L. J., Vanderford, T. H., Logsdon, J. M., Jr., Feinberg, M. B., & Staprans, S. I. (2006). Evolution of the uniquely adaptable lentiviral envelope in a natural reservoir host. *Retrovirology*, 3, 19. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-19>
- Eckert, D. M., & Kim, P. S. (2001). Mechanisms of viral membrane fusion and its inhibition. *Annual Review of Biochemistry*, 70, 777–810. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.777>
- Finzi, A., Xiang, S. H., Pacheco, B., Wang, L., Haight, J., Kwon, Y. D., Kwong, P. D., & Sodroski, J. (2010). Topological layers in the HIV-1 gp120 inner domain regulate gp41 interaction and CD4-triggered conformational transitions. *Molecular Cell*, 37(5), 656–667. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.02.012>
- Flechas, M. C., Ocazonez, R. E., & Stashenko, E. E. (2018). Evaluation of *in vitro* antiviral activity of essential oils compounds against dengue virus. *Pharmacognosy Journal*, 10(1), 55-59. <https://doi.org/10.5530/pj.2018.1.11>
- Gina, M., Ofenloch, R., Schwebke, I., & Fartasch, M. (2025). The effect of alcohol-based virucidal hand sanitizers on skin barrier function - A randomised experimental study. *Contact Dermatitis*, 93(2), 119–130. <https://doi.org/10.1111/cod.14808>
- Golin, A. P., Choi, D., & Ghahary, A. (2020). Hand sanitizers: A review of ingredients, mechanisms of action, modes of delivery, and efficacy against coronaviruses. *American Journal of Infection Control*, 48(9), 1062–1067. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.182>
- Gómez, L. A., Stashenko, E., & Ocazonez, R. E. (2013). Comparative study on *in vitro* activities of citral, limonene and essential oils from *Lippia citriodora* and *L. alba* on yellow fever virus. *Natural Product Communications*, 8(2), 249–252. <https://doi.org/10.1177/1934578X1300800230>

- Hennebelle, T., Sahpaz, S., Joseph, H., & Bailleul, F. (2008). Ethnopharmacology of *Lippia alba*. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(2), 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.11.044>
- Huang, J., Kimbrell, B., Yan, R., & Fraser, A. M. (2025). Efficacy of antimicrobials against enveloped and non-enveloped viruses on porous materials: A review. *Microorganisms*, 13(12), 2827. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13122827>
- Kadam, R. U., & Wilson, I. A. (2017). Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(2), 206–214. <https://doi.org/10.1073/pnas.1617020114>
- Kaur, R., Sharma, P., Gupta, G. K., Ntie-Kang, F., & Kumar, D. (2020). Structure-activity-relationship and mechanistic insights for anti-HIV natural products. *Molecules*, 25(9), 2070. <https://doi.org/10.3390/molecules25092070>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D1373–D1380. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>
- Kulkarni, S. A., Nagarajan, S. K., Ramesh, V., Palaniyandi, V., Selvam, S. P., & Madhavan, T. (2020). Computational evaluation of major components from plant essential oils as potent inhibitors of SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of Molecular Structure*, 1221, 128823. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128823>
- Li, Y., Liu, D., Wang, Y., Su, W., Liu, G., & Dong, W. (2021). The importance of glycans of viral and host proteins in enveloped virus infection. *Frontiers in Immunology*, 12, 638573. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638573>

- Liu, H.-Y., & Yang, P. L. (2021). Small-molecule inhibition of viral fusion glycoproteins. *Annual Review of Virology*, 8, 459–489. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-022221-063725>
- Lorieau, J. L., Louis, J. M., & Bax, A. (2010). The complete influenza hemagglutinin fusion domain adopts a tight helical hairpin arrangement at the lipid:water interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(25), 11341–11346. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006142107>
- Masyita, A., Sari, R. M., Astuti, A. D., Yasir, B., Rumata, N. R., Emran, T. B., Nainu, F., & Simal-Gandara, J. (2022). Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. *Food Chemistry: X*, 13, 100217. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2022.100217>
- Matthews, T., Salgo, M., Bogdan, M., Chung, J., DeMasi, L., & Ostergaard, L. (2004). Enfuvirtide: The first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(3), 215–225. <https://doi.org/10.1038/nrd1331>
- McLellan, J. S., Chen, M., Leung, S., Graul-Portella, K. E., Kwong, P. D., & Mascola, J. R. (2013). Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*, 340(6136), 1113–1117. <https://doi.org/10.1126/science.1234914>
- Meneses, R., Ocazonez, R. E., Martínez, J. R., & Stashenko, E. E. (2009). Inhibitory effect of essential oils obtained from plants grown in Colombia on yellow fever virus replication *in vitro*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-8>
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & 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>
- Murgueitio, M. S., Bermudez, M., & Wolber, G. (2012). *In silico* virtual screening approaches for anti-viral drug discovery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 9(3), e219–e225.
<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2012.07.009>
- Negi, G., Sharma, A., Dey, M., Dhanawat, G., & Parveen, N. (2022). Membrane attachment and fusion of HIV-1, influenza A, and SARS-CoV-2: resolving the mechanisms with biophysical methods. *Biophysical reviews*, 14(5), 1109-1140.
<https://doi.org/10.1007/s12551-022-00999-7>
- Ocazonez, R. E., Meneses, R., Torres, F. Á., & Stashenko, E. (2010). Virucidal activity of Colombian *Lippia* essential oils on dengue virus replication *in vitro*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 105(3), 304–309. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762010000300010>
- Ortega, J. T., Suárez, A. I., Serrano, M. L., Baptista, J., Pujol, F. H., & Rangel, H. R. (2017). The role of the glycosyl moiety of myricetin derivatives in anti-HIV-1 activity *in vitro*. *AIDS Research and Therapy*, 14(1), Article 57. <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0183-6>
- Pandey, P., Rane, J. S., Chatterjee, A., Kumar, A., Khan, R., Prakash, A., & Ray, S. (2021). Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an *in silico* study for drug development. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(16), 6306–6316.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1796811>
- Parra-Acevedo, V., Ocazonez, R. E., Stashenko, E. E., Silva-Trujillo, L., & Rondón-Villarreal, P. (2023). Comparative virucidal activities of essential oils and alcohol-based solutions

- against enveloped virus surrogates: *In vitro* and *in silico* analyses. *Molecules*, 28(10), 4156. <https://doi.org/10.3390/molecules28104156>
- Pascual, M. E., Slowing, K., Carretero, E., Sánchez Mata, D., & Villar, A. (2001). *Lippia*: Traditional uses, chemistry and pharmacology: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 76(3), 201–214. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00234-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00234-3)
- Petrosino, F. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 and other enveloped viruses to the environment through protective gear: A brief review. *Euro-Mediterranean Journal for Environmental Integration*, 6(2), 48. <https://doi.org/10.1007/s41207-021-00251-w>
- Pourfarzad, F., Gheibi, N., Namdar, P., Gholamzadeh-Khoei, S., & Gheibi, N. (2024). Flavonoids antiviral effects: Focusing on entry inhibition of influenza and coronavirus. *Journal of Inflammatory Diseases*, 28(1), e153347. <https://doi.org/10.69107/jid-153347>
- Rameshkumar, M. R., Indu, P., Arunagirinathan, N., Venkatadri, B., El-Serehy, H. A., & Ahmad, A. (2021). Computational selection of flavonoid compounds as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease, RNA-dependent RNA polymerase and spike proteins: A molecular docking study. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 448–458. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.10.028>
- Reichling, J. (2022). Antiviral and virucidal properties of essential oils and isolated compounds- A scientific approach. *Planta Medica*, 88(7), 587–603. <https://doi.org/10.1055/a-1382-2898>
- Schrödinger, L. L. C. (2021). The PyMOL molecular graphics system (Version 2.5). <https://pymol.org/2/>
- Shityakov, S., & Förster, C. (2014). *In silico* predictive model to determine vector-mediated transport properties for the blood-brain barrier choline transporter. *Advances and*

- Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 7, 23–36.
<https://doi.org/10.2147/AABC.S63749>
- Silva-Beltran, N. P., Boone, S. A., Lehman, J. Q., Clark, J. T., Betts-Childress, N. D., Gerba, C. P., Ijaz, M. K., McKinney, J., & Bright, K. R. (2025). Virucidal efficacy of organic acids and plant essential oils. *Food and Environmental Virology*, 17(3), 47.
<https://doi.org/10.1007/s12560-025-09660-4>
- Silva-Trujillo, L., Quintero-Rueda, E., Stashenko, E. E., Conde-Ocazonez, S., Rondón-Villarreal, P., & Ocazonez, R. E. (2022). Essential Oils from Colombian Plants: Antiviral Potential against Dengue Virus Based on Chemical Composition, *In Vitro* and *In Silico* Analyses. *Molecules*, 27(20), 6844. <https://doi.org/10.3390/molecules27206844>
- Silva-Trujillo, L., Ocazonez, R. E., Quintero-Rueda, E., Stashenko, E., Rondón-Villarreal, P., & Solarte-David, V. A. (2024). *In vitro* and *in silico* analyses of *Lippia alba* (Verbenaceae) essential oil as an inhibitor of dengue virus and platelet activation. *Journal of Essential Oil Research*, 36(5), 469–480. <https://doi.org/10.1080/10412905.2024.2371825>
- Skehel, J. J., & Wiley, D. C. (2000). Receptor binding and membrane fusion in virus entry: The influenza hemagglutinin. *Annual Review of Biochemistry*, 69, 531–569.
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.69.1.531>
- Swamy, M. K., Akhtar, M. S., & Sinniah, U. R. (2016). Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: An updated review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, Article 3012462.
<https://doi.org/10.1155/2016/3012462>
- Swanson, K. A., Settembre, E. C., Shaw, C. A., Dey, A. K., Rappuoli, R., Mandl, C. W., Dormitzer, P. R., & Carfi, A. (2011). Structural basis for immunization with postfusion respiratory

- syncytial virus fusion F glycoprotein (RSV F) to elicit high neutralizing antibody titers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(23), 9619–9624. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106536108>
- Tejedor-Estupiñán, J. M. (2020). Impactos sociales y económicos de la pandemia de la COVID-19 en Latinoamérica. *Revista Finanzas y Política Económica*, 12(2), 329-340. <https://doi.org/10.14718/revfinanzpolitecon.v12.n2.2020.3730>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Vargas-Echeverría, C., Saurith-Coronell, O., Rodriguez-Macías, J., Márquez Brazón, E. A., Mora, J. R., Fuentes-Gandara, F., Paz, J. L., & Salazar, F. (2025). Structure-Based Identification of Natural Inhibitors Targeting the Gc Glycoprotein of Oropouche Virus: An *In Silico* Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(21), 10541. <https://doi.org/10.3390/ijms262110541>
- Velandia, S. A., Flechas, M. C., Stashenko, E. E., & Ocazonez, R. E. (2016). Propuesta para seleccionar aceites esenciales de plantas colombianas con base en su citotoxicidad y actividad antiviral. *Revista Vitae*, 23(1), 18–29. <https://doi.org/10.17533/udea.vitae.v23n1a03>
- Velandia, S. A., Stashenko, E. E., Quintero-Rueda, E., Conde-Ocazonez, S., Sierra, L. J., & Ocazonez, R. E. (2025). *In vitro* and *in silico* analyses explore the role of flavonoid classes in the antiviral activity of plant extracts against the dengue virus. *Molecules*, 30(23), 4566. <https://doi.org/10.3390/molecules30234566>

- Vijayraj, R. K., & Pavan, R. (2025). The effectiveness of herbal surface cleaners on bacterial and fungal contaminants: A comprehensive review. *African Journal of Biomedical Research*, 28(2s), 1513–1521. <https://doi.org/10.53555/AJBR.v28i2S.7179>
- Wani, A. R., Yadav, K., Khursheed, A., & Rather, M. A. (2021). An updated and comprehensive review of the antiviral potential of essential oils and their chemical constituents with special focus on their mechanism of action against various influenza and coronaviruses. *Microbial Pathogenesis*, 152, 104620. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104620>
- White, J. M., Delos, S. E., Brecher, M., & Schornberg, K. (2008). Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: Multiple variations on a common theme. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 43(3), 189–219. <https://doi.org/10.1080/10409230802058320>
- Xiao, J. (2017). Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: Which show better biological significance? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(9), 1874–1905. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1032400>
- Xiao, S., Tian, Z., Wang, Y., Si, L., Zhang, L., & Zhou, D. (2018). Recent progress in the antiviral activity and mechanism study of pentacyclic triterpenoids and their derivatives. *Medicinal Research Reviews*, 38(3), 951–976. <https://doi.org/10.1002/med.21484>
- Xiong, Y., Tao, K., Li, T., Zhou, Y., Zhang, Z., Ou, W., Wang, Z., Wang, S., Hou, Y., Cao, P., & Ji, J. (2024). Both chebulagic acid and punicalagin inhibit respiratory syncytial virus entry via multi-targeting glycoprotein and fusion protein. *Journal of Virology*, 98(12), e01536-24. <https://doi.org/10.1128/jvi.01536-24>

Yu, F., Lu, L., Du, L., Zhu, X., Debnath, A. K., & Jiang, S. (2013). Approaches for identification of HIV-1 entry inhibitors targeting gp41 pocket. *Viruses*, 5(1), 127–149.
<https://doi.org/10.3390/v5010127>

Apéndices

Los apéndices están adjuntos y puede visualizarlos en la base de datos de la biblioteca UIS