



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**“EFECTO DE LAS MUTACIONES PIM-1<sup>L184V</sup> Y PIM-1<sup>S97N</sup> EN LA DINÁMICA MOLECULAR DE LA ENZIMA PIM-1 ASOCIADO A CÁNCER LINFOMA”**

Tesis para optar el título profesional de:

**MÉDICO CIRUJANO**

Presentado por:

Claudia Sofia Vargas Quiroz (0000-0002-5655-2942)

Cristopher Jose Edmundo Enriquez Saenz (0000-0001-8341-5233)

Asesor:

Vladimir Fernando Camel Paucar (0000-0002-3618-8215)

Lima – Perú

2024

**ACTA DE SUSTENTACIÓN**

Lima, 30 de mayo del 2024.

Los integrantes del Jurado de tesis:

<b>Presidente: Magister Eddy Segura Paucar</b>
<b>Miembro: Med. Diego Urrunaga Pastor</b>
<b>Miembro: Med. Juan Huaccho Rojas</b>

Se reúnen para evaluar la tesis titulada: **“Efecto de las mutaciones PIM-1L184V y PIM-1S97N en la dinámica molecular de la enzima PIM-1 asociado a cáncer Linfoma”**

Presentado por los estudiantes **Enriquez Saenz Christopher Jose Edmundo y Vargas Quiroz Claudia Sofia**

Para optar por el Título profesional de **Medico Cirujano**

Asesorado por el : **Magister Vladimir Fernando Camel Paucar**

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime calificar a:

Tesisista: <b>Enriquez Saenz Christopher Jose Edmundo</b>			Nota (en letras): 15 (quince)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ( )	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado (.)

Tesisista: <b>Vargas Quiroz Claudia Sofia</b>			Nota (en letras): 15 (quince)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ( )	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado (.)

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



**Magister Eddy Segura Paucar**  
*Presidente del Jurado*



**Magister Vladimir Fernando Camel Paucar**  
*Asesor*



**Med. Diego Urrunaga Pastor**  
*Miembro*



**Med. Juan Huaccho Rojas**  
*Miembro*

**ANEXO: FORMATO DE DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR**

**DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS / TRABAJO DE INVESTIGACIÓN<sup>1</sup>**

Lima, 06 de junio del 2024

Señor,  
Carlos Zavalaga Reyes

**Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación  
Universidad Científica del Sur  
Presente. –**

De nuestra consideración,

Yo: Claudia Sofia Vargas Quiroz y Christopher Jose Edmundo Enriquez Saenz, egresado de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con el asesor de Vladimir Fernando Camel Paucar, declaramos que este informe final de tesis/trabajo de investigación titulado: Efecto de las mutaciones PIM-1L184V y PIM-1S97N en la dinámica molecular de la enzima PIM-1 asociado a cáncer Linfoma, sustentado para obtener el título profesional de Médico Cirujano es original.

Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de mi (nuestra) investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos <sup>2</sup>, que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

Firmamos en conformidad con lo declarado,



Firma tesista  
Claudia Sofia Vargas Quiroz  
DNI: 70619056



Firma del asesor de tesis  
Vladimir Fernando Camel Paucar  
DNI: 71271603



Firma tesista  
Christopher Jose Edmundo Enriquez Saenz  
DNI: 48298629

<sup>1</sup> En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD

<sup>2</sup> Los documentos están en: <https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/>

## INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

**Título del documento evaluado.** Efecto de las mutaciones PIM-1L184V y PIM-1S97N en la dinámica molecular de la enzima PIM-1 asociado a cáncer Linfoma

**Autores.** Cristopher Jose Edmundo Enriquez Saenz; Claudia Sofia Vargas Quiroz

**Mecanismo de revisión de originalidad.** Evaluación con Turnitin (ID 2412094732).

**Resultado de la evaluación.** 6%

**Revisado por.** Helbert Rubén Borja García; Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

**Comentarios sobre la revisión.** Filtros usados: excluir fuentes de menos de 12 palabras.

### v.4.1. Efecto de las mutaciones

#### INFORME DE ORIGINALIDAD



#### FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Cesar Vallejo Trabajo del estudiante	4%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
3	Submitted to Universidad Cientifica del Sur Trabajo del estudiante	<1%
4	idoc.pub Fuente de Internet	<1%
5	www.cancer.gov Fuente de Internet	<1%

## DEDICATORIA

*A nuestros queridos padres y hermanas. Este logro académico es un reflejo del esfuerzo que han invertido para brindarnos una educación. Cada sacrificio que han hecho y trabajo duro es fundamental de nuestro éxito. Su dedicación y compromiso nos motiva a ser mejores profesionales.*

## AGRADECIMIENTO

*Agradecemos a nuestra institución por brindarnos una excelente educación que nos ha moldeado en este camino. Nuestro tiempo aquí ha sido un viaje de aprendizaje y crecimiento que siempre valoráremos*



ÍNDICE DEDICATORIA	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
AGRADECIMINETO	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
ÍNDICE	2
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE ANEXOS	6
I. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
1.1 Pregunta general	9
1.2 Preguntas específicas	9
II. INTRODUCCIÓN	9
III. JUSTIFICACIÓN	16
IV. OBJETIVO GENERAL E HIPÓTESIS	18
4.1 Objetivo General	18
4.2 Objetivos específicos	18
4.3 Hipótesis general	18
4.4 Hipótesis específica	18
V. MATERIALES Y MÉTODOS	20
5.1. Caracterización de la estructura primaria y secundaria	20
5.1.1 Alineamiento de secuencias múltiples	20
5.1.2. Clasificación de las isoformas de PIM-1	20
5.2 Comportamientos estructurales y funcionales	21

5.2.1 Análisis de modo normal	21
5.2.2 Dinámica Molecular	21
5.2.3 Análisis de componentes principales	22
5.2.4 Matrices dinámicas de correlación cruzada (DCCM)	22
5.3 Análisis de Estabilidad y Flexibilidad	22
VI. RESULTADOS	24
6.1. Alineamiento de secuencia Múltiple	24
6.2. Caracterización de estructura terciaria	27
6.3. Perfiles de flexibilidad entre estructuras terciarias homólogas de PIM-1 y su relación con el Linfoma	31
6.4. Diferencias entre la flexibilidad intrínseca de la proteína wildtype PIM-1 y los mutantes PIM-1 <sup>L184V</sup> y PIM-1 <sup>S97N</sup>	34
6.5. Movimiento colectivo de la proteína wildtype PIM-1 respecto de los mutantes PIM-1 <sup>L184V</sup> y PIM-1 <sup>S97N</sup>	37
6.6. Movimientos de correlación cruzada de los segmentos proteicos de la proteína wildtype PIM-1 respecto de los mutantes PIM-1 <sup>L184V</sup> y PIM-1 <sup>S97N</sup>	41
VII. DISCUSIONES	46
VIII. CONCLUSIONES	51
IX. RECOMENDACIONES	53
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXOS	60
Anexo 01. Secuencia de aminoácidos	60



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Alineamiento de secuencia de la quinasa PIM-1 y sus mutaciones PIM-1 <sup>L184V</sup> y PIM-1 <sup>S97N</sup>	26
Figura 2. Caracterización de la estructura terciaria de la quinasa PIM-1.	29
Figura 3. Evaluación de estabilidad y flexibilidad entre estructuras terciarias homólogas de la quinasa PIM-1.	34
Figura 4. Perfiles RMSD y RMSF de PIM-1 y sus mutantes, PIM-1 <sup>L184V</sup> y PIM-1 <sup>S97N</sup> .	36
Figura 5. Análisis de componentes principales de la PIM-1 y sus mutantes.	41
Figura 6. Análisis de correlación cruzada (DCCM).	45

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Expresión de PIM quinasas en diversos tipos de cáncer (14)	13
<b>Tabla 2.</b> Función de aminoácidos importantes de la PIM-1.	30
<b>Tabla 3.</b> Promedio y desviación estándar de RMSD. Regiones seleccionadas por residuos con RMSF media más alta (0.3 nm).	37

**ÍNDICE DE ANEXOS**

<b>Anexo 01. Secuencia de aminoácidos</b>	<b>58</b>
<b>Anexo 02. Análisis Ramachandran</b>	<b>59</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los efectos de las mutaciones PIM-1<sup>L184V</sup> y PIM-1<sup>S97N</sup> en la interacción y dinámica molecular de residuos de aminoácidos de la PIM-1<sup>Wt</sup> y su relación con el Linfoma. **Material y métodos:** Estudio computacional, se combinó simulaciones de dinámica molecular y análisis estructural para modelar, simular y analizar las mutaciones en la enzima PIM-1. A nivel descriptivo, se detallan las estructuras y funcionalidades de la enzima y sus mutaciones, a nivel explicativo se exploran y explican sus efectos en la dinámica molecular y funcionalidad. **Resultados:** El alineamiento de secuencias múltiples reveló mutaciones clave que afectan las regiones N-terminal y C-terminal. La estructura terciaria bilobulada de PIM-1 muestra actividad constitutiva debido a su configuración catalítica única. El análisis PCA identificó dos grupos principales de isoformas, diferenciados por su conformación abierta o cerrada. Las simulaciones de dinámica molecular indicaron que las mutaciones afectan la flexibilidad y estabilidad de la proteína, con PIM-1 mostrando mayor variabilidad estructural. El análisis de correlación cruzada sugirió movimientos coordinados entre los dominios N-terminal y C-terminal, cruciales para la función enzimática. **Conclusiones:** Las mutaciones de la enzima PIM-1 alteran regiones clave de la proteína, pero no afectan los sitios fundamentales, sugiriendo que la capacidad catalítica y la regulación biológica de PIM-1 se mantienen intactas. Sin embargo, la dinámica molecular mostró que estas mutaciones influyen significativamente en la dinámica estructural de la enzima, afectando las correlaciones cruzadas en regiones específicas. **Palabras claves:** PIM-1, Linfoma, Análisis de componentes principales, Correlaciones cruzadas, Efectos conformacionales.

## ABSTRACT

**Objective:** Determine the effects of the PIM-1L184V and PIM-1S97N mutations on the molecular dynamics and interaction of amino acid residues of PIM-1Wt and its relationship with Lymphoma. **Material and methods:** Computational study, molecular dynamics simulations and structural analysis were combined to model, simulate and analyze mutations in the PIM-1 enzyme. At a descriptive level, the characteristics and structural of the enzyme and its mutations are detailed, at an explanatory level its effects on molecular dynamics and functionality are explored and explained. **Results:** Multiple sequence alignment revealed key mutations affecting the N-terminal and C-terminal regions. The bilobed tertiary structure of PIM-1 shows constitutive activity due to its unique catalytic configuration. PCA analysis identified two main groups of isoforms, differentiated by their open or closed conformation. Molecular dynamics simulations indicated that the mutations affect the flexibility and stability of the protein, with PIM-1 showing greater structural variability. Cross-correlation analysis suggested coordinated movements between the N-terminal and C-terminal domains, crucial for enzyme function. **Conclusions:** Mutations of the PIM-1 enzyme alter key regions of the protein, but do not affect the fundamental sites, suggesting that the catalytic capacity and biological regulation of PIM-1 remain intact. However, molecular dynamics showed that these mutations significantly influence the structural dynamics of the enzyme, affecting cross-correlations in specific regions. **Keywords:** PIM-1, Lymphoma, Principal component analysis, Cross-correlations, Conformational effects.