



**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA  
SEDE DE GUAYAQUIL**

**CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL USO DE FAGOTERAPIA FRENTE A  
*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* RESISTENTE A RIFAMPICINA Y ANÁLISIS *IN SILICO*  
DE PROTEÍNAS DE RECONOCIMIENTO FÁGICO**

*Trabajo de titulación previo a la obtención del  
Título de Ingeniero en Biotecnología*

**AUTORES:** OMAR ALEJANDRO ANDRADE URDIALES

DAVID EDUARDO DELGADO LÓPEZ

**TUTORA:** Mgtr. VERÓNICA ESTEFANÍA MONTENEGRO BENALCÁZAR

**GUAYAQUIL - ECUADOR**

**2026**

## CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Nosotros, **Omar Alejandro Andrade Urdiales** con documento de identificación N° 0932324957  
y **David Eduardo Delgado López** con documento de identificación N° 0951241793;  
manifestamos que:

Somos los autores y responsables del presente trabajo; y, autorizamos a que sin fines de lucro la  
Universidad Politécnica Salesiana pueda usar, difundir, reproducir o publicar de manera total o  
parcial el presente trabajo de titulación.

Guayaquil, 30 de enero del año 2026

Atentamente,



---

Omar Alejandro Andrade Urdiales  
CI: 0932324957



---

David Eduardo Delgado López  
CI: 0951241793

**CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR DEL TRABAJO DE  
TITULACIÓN A LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA**

Nosotros, **Omar Alejandro Andrade Urdiales** con documento de identificación N° 0932324957 y **David Eduardo Delgado López** con documento de identificación N° 0951241793, expresamos nuestra voluntad y por medio del presente documento cedemos a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que somos autores del Trabajo Experimental: **REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL USO DE FAGOTERAPIA FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* RESISTENTE A RIFAMPICINA Y ANÁLISIS *IN SILICO* DE PROTEÍNAS DE RECONOCIMIENTO FÁGICO**, el cual ha sido desarrollado para optar por el título de: *Ingeniero en Biotecnología*, en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la Universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.

En concordancia con lo manifestado, suscribimos este documento en el momento que hacemos la entrega del trabajo final en formato digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 30 de enero del año 2026

Atentamente,



---

Omar Alejandro Andrade Urdiales  
CI: 0932324957



---

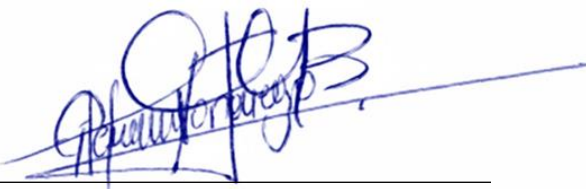
David Eduardo Delgado López  
CI: 0951241793

## CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, **Verónica Estefanía Montenegro Benalcázar** con documento de identificación N° 0604114546, docente de la Universidad Politécnica Salesiana, declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: **REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL USO DE FAGOTERAPIA FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* RESISTENTE A RIFAMPICINA Y ANÁLISIS *IN SILICO* DE PROTEÍNAS DE RECONOCIMIENTO FÁGICO**, realizado por **Omar Alejandro Andrade Urdiales** con documento de identificación N° 0932324957 y **David Eduardo Delgado López** con documento de identificación N° 0951241793, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción Trabajo Experimental que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 30 de enero del año 2026

Atentamente,



Verónica Estefanía Montenegro Benalcázar

CI: 0604114546

## CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, **Brenda Patricia López Ulloa** con documento de identificación N° 0960450922, docente de la Universidad Politécnica Salesiana, declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: **REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL USO DE FAGOTERAPIA FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* RESISTENTE A RIFAMPICINA Y ANÁLISIS *IN SILICO* DE PROTEÍNAS DE RECONOCIMIENTO FÁGICO**, realizado por **Omar Alejandro Andrade Urdiales** con documento de identificación N° 0932324957 y **David Eduardo Delgado López** con documento de identificación N° 0951241793, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción Trabajo Experimental que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 30 de enero del año 2026

Atentamente,



---

Brenda Patricia López Ulloa

CI: 0960450922

## **Dedicatoria David Delgado**

A mi abuelita Palmira, por tu generosidad inmensa y por ser el respaldo que me permitió caminar con seguridad, sin tener que detenerme, por creer en mí y confiar en que lograría mis objetivos. Gracias por llenar mi camino con todo tu cariño.

A mi abuela materna, Janeth, por tu presencia constante, por orientarme y enseñarme que siempre debo cuidar a mi familia, ser una buena persona, un excelente profesional y ser un ejemplo para seguir para mi hermano.

A mi mamá, Verónica, por ser un refugio seguro en los momentos de más tristeza, tus abrazos fueron lo que necesitaba mi corazón para poder volver a levantarme, por apoyarme activamente en mi educación y aconsejarme académicamente. Gracias por estar conmigo en cada caída y cada victoria.

A mi papá, Darwin, por tus consejos y por enseñarme a elegir siempre el camino correcto. Tu guía me ha enseñado a aprender de mis errores, nunca voy a olvidar esa vez que me dijiste “Debes ser más humilde”, con dichas palabras, entiendo que eran para que crezca con corazón y responsabilidad. Tu orientación me ha permitido no perderme en todo este proceso.

A mis amigos, por las risas y por el ánimo que me daban cuando más lo necesitaba, por siempre estar presentes. Sus palabras y su compañía me hicieron sentir que no estaba solo en este reto, haciendo que cada momento difícil fuera más llevadero.

A mi amiga Emilia, por ser una buena persona y una gran compañera. Te ganaste mi confianza con tu forma de ser y tu honestidad conmigo. De ti aprendí el valor de la dignidad y como merezco ser tratado. Aunque hoy nos separe tu ausencia, siempre te llevaré en mi corazón.

## **Dedicatoria Omar Andrade**

A mi tía Marianela Urdiales, por ser una segunda madre para mí, por su inmenso apoyo conmigo y respaldo para que pueda terminar mi carrera. Gracias por permitirme lograr mis objetivos y que pueda ser un excelente profesional.

A mi primo Adrián Urdiales, por ser un hermano para mí, por aconsejarme y ayudarme en los momentos más difíciles de mi vida, por enseñarme lo que es cuidar y apoyar. Gracias por estar conmigo día a día y podernos ver crecer mutuamente.

A mi mamá Gina Urdiales, por ser una mentora para mí, por ser la mujer más importante en mi vida y guiarme en todo momento de mi vida. Gracias por tu amor incondicional y apoyo hacia mi persona. De ti aprendí muchas cosas en esta vida que las estoy aplicando a lo largo de mi carrera.

A mi papá Vicente Andrade, por ser mi maestro y compañero de vida, por enseñarme lo que es paciencia y perseverancia. Gracias a ti soy el hombre que soy hoy en día y le doy gracias a Dios por darme un padre tan responsable y amoroso.

A mis abuelitos maternos Lilia y Enrique, paternos Vicente y Mariana, por ser los mejores abuelos que me pudieron haber tocado en la vida, por siempre estar conmigo apoyándome desde pequeño y esperando a que me convierta en un profesional por excelencia.

A mis demás familiares, primos, tíos, amigos que son como mi familia, a todos aquellos que siempre tendré guardado en mi corazón como parte de mi formación. Aquellos que ya no están aquí conmigo, aquellos que aún quieren verme vestido con el uniforme de graduación, les doy gracias a Dios por dejarme convivir con ustedes y poder guardar bonitos recuerdos.

## **Agradecimientos David Delgado**

Agradezco a la Universidad Politécnica Salesiana y la carrera de biotecnología, por brindarnos las herramientas necesarias para el desarrollo del proceso de titulación, a los docentes que, a lo largo del camino, aportaron con su conocimiento, vocación, orientación y exigencia académica, que fueron esenciales para consolidar las bases científicas de esta investigación, fortaleciendo mi formación profesional y permitiéndome culminar esta etapa universitaria.

Un agradecimiento especial a mi tutora la MSC. Verónica Montenegro, por su acompañamiento y recomendaciones en cada fase del trabajo, desde el fortalecimiento metodológico de la revisión sistemática, hasta la delimitación del tema. Su apoyo fue clave para mantener el rigor y la claridad en el desarrollo del estudio.

Asimismo, agradezco a mi cotutora la PhD. Brenda López, por su colaboración cuando íbamos a dirección de carrera a visitarla para nos aconsejara que podíamos cambiar o mejorar en nuestras redacciones sobre la parte *in silico*. El tiempo que dedico nos permitió cumplir nuestros avances a tiempo.

Finalmente, agradezco a mi compañero de tesis Omar Andrade, por su responsabilidad, compromiso y colaboración constante, por su constante apoyo durante las horas que menos sentía motivado. El intercambio de ideas y el esfuerzo compartido hicieron posible avanzar con orden este estudio.

## **Agradecimientos Omar Andrade**

Un agradecimiento de mi parte a la Universidad Politécnica Salesiana y a la carrera de biotecnología, así como también a los docentes que nos han acompañado en todo este trayecto, por inculcarnos disciplina, valores, aportarnos conocimientos, por enseñarnos con amor y vocación a la carrea, por brindarnos las herramientas necesarias para poder formar un excelente profesional, permitiéndonos terminar esta etapa universitaria tan maravillosa.

Agradezco a mi tutora de tesis la MSC. Verónica Montenegro, por ser también como una madre para mí en la universidad, por siempre ser comprensible y ayudarnos en cada fase de nuestro trabajo, dándonos consejos de cómo mejorar no solamente la tesis sino también como persona, pero sobre todo gracias por amar su vocación y reflejar ese amor en como enseña a los estudiantes. Su enorme apoyo fue esencial para que podamos definir con claridad nuestro trabajo y podamos terminar.

Agradezco también a mi cotutora de tesis la PhD. Brenda López, porque también ha sido parte de casi todo mi trayecto en la universidad como la MSC. Verónica y también la considera como una madre para mí, por apoyarnos en todo momento con nuestro trabajo, por ser comprensibles con los problemas que se presentaban, por amar su trabajo y brindarnos parte de su tiempo a corregir nuestro trabajo, por aconsejarnos en todo momento.

Por último, doy gracias a mi compañero de tesis David Delgado, que ha mostrado perseverancia hacia el trabajo, apoyo incondicional hacia mi persona y responsabilidad a pesar de las adversidades. Él es ejemplo de cómo un desconocido se puede transformar en un hermano, gran calidad de persona y confiable para poder culminar la tesis.

## Resumen

Los esquemas convencionales del área de salud se han visto comprometidos por una alta carga sanitaria, consecuencia de la resistencia a rifampicina de *Mycobacterium tuberculosis* (RR-TB). Esta tesis integra una revisión sistemática (PRISMA 2020) y un análisis *in silico* para poder evaluar la capacidad que tiene la fagoterapia frente a *Mycobacterium tuberculosis* resistente antibióticos; buscando interacciones plausibles entre las proteínas de los micobacteriófagos de reconocimiento (RBPs) frente a blancos bacterianos. Para esto se buscaron estudios en las bases de datos como PubMed, Scopus, ScienceDirect y MDPI (2020-2026); posteriormente a la depuración se cribaron 802 registros y se incluyeron 30 artículos. El mapeo bibliométrico (VOSviewer) identificó clústeres centrados en “*tuberculosis*”, “*drug-resistant tuberculosis*” y “*phage therapy*”. Para el modelado *in silico*, se modelaron por homología RBPs de los micobacteriófagos D29, TM4, L5, Bxb1 y Bxz2; en contraste con los dos blancos bacterianos seleccionados siendo OmpATb (Rv0899) y HBHA (Rv0475) mediante el programa de SWISS-MODEL. Los complejos se acoplaron en HDOCK para la formación del *docking* y en PyMOL para la visualización de los sitios de unión; los mejores valores del *docking* estuvieron alrededor de  $-195$  y  $-245$ , donde se pudieron observar interacciones hidrofóbicas-aromáticas equilibradas por conexiones polares. La evidencia sugiere que los micobacteriófagos son candidatos prometedores frente a RR-TB como adyuvantes tanto solos como acompañados de antibióticos.

**Palabras claves:** Fagoterapia; *Mycobacterium tuberculosis*; Resistente a rifampicina; Micobacteriófagos; *docking*; Proteínas de reconocimiento (RBP); OmpATb; HBHA.

## Abstract

Conventional health-care frameworks have been compromised by the high clinical burden resulting from rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (RR-TB). This thesis integrates a systematic review (PRISMA 2020) and an *in silico* analysis to evaluate the capacity of phage therapy against antibiotic-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, seeking plausible interactions between mycobacteriophage receptor-binding proteins (RBPs) and bacterial targets. To this end, studies were searched in databases such as PubMed, Scopus, ScienceDirect, and MDPI (2020–2026); after screening and cleaning, 802 records were reviewed and 30 articles were included. Bibliometric mapping (VOSviewer) identified clusters centered on “*tuberculosis*,” “*drug-resistant tuberculosis*,” and “*phage therapy*.” For the *in silico* modeling, RBPs from mycobacteriophages D29, TM4, L5, Bxb1, and Bxz2 were modeled by homology and contrasted with two selected bacterial targets OmpATb (Rv0899) and HBHA (Rv0475) using the SWISS-MODEL platform. Complexes were docked in HDOCK to generate the *docking* poses and visualized in PyMOL to identify binding sites; the best *docking* scores were around –195 and –245, where balanced hydrophobic–aromatic interactions tempered by polar contacts were observed. The evidence suggests that mycobacteriophages are promising candidates against RR-TB as adjuvants, either alone or in combination with antibiotics.

**Keywords:** Phage therapy; *Mycobacterium tuberculosis*; Rifampicin-resistant; Mycobacteriophages; *docking*; Receptor-binding proteins (RBP); OmpATb; HBHA.

## Índice de contenido

Capítulo I.....	1
1. Antecedentes .....	1
1.1. Introducción .....	1
1.2. Planteamiento del problema.....	2
1.3. Justificación .....	3
1.4. Objetivos .....	5
1.4.1. Objetivo general:.....	5
1.4.2. Objetivos específicos:.....	5
1.5. Hipótesis.....	5
Capítulo II.....	6
2. Fundamentos Teóricos .....	6
2.1. Resistencia a antimicrobianos y tuberculosis .....	6
2.2. Rifampicina y bases moleculares de la resistencia en <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	7
2.3. Fagoterapia: Concepto, ventajas y limitaciones.....	8
2.4. Micobacteriófagos y reconocimiento del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	8
2.5. Proteínas fágicas de reconocimiento y lisis .....	9
2.6. Enfoque <i>in silico</i> para estudiar el reconocimiento fágico .....	10
Capítulo III.....	11
3. Metodología .....	11
3.1. Estrategia metodológica .....	11
3.2. Búsqueda de información.....	11
3.2.1. Definición del problema .....	11
3.2.2. Búsqueda sistemática.....	12
3.2.3. Lógicas booleanas estandarizadas para cada base de datos .....	12
3.2.4. Ejecución y filtros.....	13
3.2.5. Criterios de inclusión.....	14

3.2.6.	Criterios de exclusión .....	14
3.2.7.	Depuración del archivo .....	14
3.2.8.	Organización de la información.....	15
3.3.	Análisis Bibliométrico .....	15
3.3.1.	Propósito del análisis .....	15
3.3.2.	Carga del archivo en VOSviewer.....	16
3.3.3.	Tipo y unidad de análisis .....	16
3.3.4.	Umbral mínimo.....	17
3.3.5.	Cierre .....	17
3.4.	Análisis <i>in silico</i> proteínas de reconocimiento fágico .....	17
3.4.1.	Obtención de secuencias proteicas en NCBI (National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information) .....	19
3.4.2.	Modelado estructural por homología en SWISS-MODEL.....	20
3.4.3.	Simulación de acoplamiento en HDOCK y visualización en PyMOL.....	20
3.4.4.	Registro y resguardo de archivos .....	21
3.4.5.	Análisis de datos .....	21
Capítulo IV	.....	23
4.	Resultados y discusión .....	23
4.1.	Selección de estudios .....	23
4.2.	Análisis bibliométrico .....	25
4.3.	Análisis <i>in silico</i> .....	27
4.4.	Modelado SWISS-MODEL.....	29
4.5.	HDOCK .....	44
4.5.1.	<i>Docking</i> del micobacteriófago D29 .....	44
4.5.2.	<i>Docking</i> del micobacteriófago TM4 .....	46
4.5.3.	<i>Docking</i> del micobacteriófago L5.....	48
4.5.4.	<i>Docking</i> del micobacteriófago Bxb1 .....	50
4.5.5.	<i>Docking</i> del micobacteriófago Bxz2.....	52
4.6.	PyMOL.....	55
4.7.	Discusión.....	76

Capitulo V .....	82
5. Conclusiones y Recomendaciones .....	82
5.1. Conclusiones .....	82
5.2. Recomendaciones.....	83
6. Referencias bibliográficas.....	84
Anexos .....	98

## Abreviaturas

aa	Aminoácido(s)
Arg	Arginina
Asn	Asparagina
Asp	Ácido aspártico
Bxb1	Micobacteriófago Bxb1 (fago modelo)
Bxz2	Micobacteriófago Bxz2 (fago modelo)
$\beta$	Beta; letra griega
C $\beta$	Carbono beta de los residuos aminoacídicos
D29	Micobacteriófago D29 (fago modelo)
Gln	Glutamina
Gly	Glicina
GMQE/QMEAN	Estimación de la calidad del modelo global / Análisis cualitativo de la energía del modelo
HBHA	Adhesina de hemaglutinina que se une a heparina (Rv0475).
His	Histidina
Ile	Isoleucina
Leu	Leucina
Lys	Lisina
LysinB (LysB)	Enzima lítica fágica
MDR	Multidrogorresistente
MDR-TB	Tuberculosis multidrogorresistente

MTBC	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex
NTMs	Micobacterias no tuberculosas ( <i>nontuberculous mycobacteria</i> ).
OmpATb	Membrana exterior, proteína A de <i>M. tuberculosis</i> (Rv0899); proteína de membrana externa usada como blanco.
Phe	Fenilalanina
Pro	Prolina
QSQE	Estimación de la calidad de la estructura cuaternaria
RBP-like	Dominio/proteína “tipo RBP”
RBPs	Proteínas de unión a receptores
RAM	Resistencia a antimicrobianos.
rpoB	Gen de la subunidad $\beta$ de la ARN-polimerasa bacteriana
RMSD	Desviación cuadrática media
RRDR	Región determinante de la resistencia a la rifampicina
RIF-R	Resistente a rifampicina
RR-TB	Tuberculosis resistente a rifampicina.
Rv	Prefijo de anotación génica de la cepa <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv
Ser	Serina
Thr	Treonina
TM4	Micobacteriófago TM4 (fago modelo)
Trp	Triptófano
Tyr	Tirosina
Val	Valina

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo del análisis <i>in silico</i> . .....	18
<b>Figura 2.</b> Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisión sistemática.....	24
<b>Figura 3.</b> Gráfico de visualización de relaciones de términos generado en VOSviewer a partir de 802 registros recuperados en PubMed, Scopus, ScienceDirect y MDPI. ....	26
<b>Figura 4.</b> Evaluación estructural del micobacteriófago D29 generado en SWISS-MODEL.....	30
<b>Figura 5.</b> Evaluación estructural del micobacteriófago TM4 generado en SWISS-MODEL.....	32
<b>Figura 6.</b> Evaluación estructural del micobacteriófago L5 generado en SWISS-MODEL.....	34
<b>Figura 7.</b> Evaluación estructural del micobacteriófago Bxb1 generado en SWISS-MODEL.....	36
<b>Figura 8.</b> Evaluación estructural del micobacteriófago Bxz2 generado en SWISS-MODEL.....	38
<b>Figura 9.</b> Evaluación estructural del blanco bacteriano OmpATb generado en SWISS-MODEL. (A) Visualización 3D coloreada por calidad (azul = mayor confiabilidad; rojo = menor) .....	40
<b>Figura 10.</b> Evaluación estructural del blanco bacteriano HBHA generado en SWISS-MODEL.....	42
<b>Figura 11.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica D29 y la proteína micobacteriana OmpATb .....	44
<b>Figura 12.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica D29 y la proteína micobacteriana HBHA.....	45
<b>Figura 13.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica TM4 y la proteína micobacteriana OmpATb .....	46
<b>Figura 14.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica TM4 y la proteína micobacteriana HBHA.....	47
<b>Figura 15.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica L5 y la proteína micobacteriana OmpATb. ....	48

<b>Figura 16.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica L5 y la proteína micobacteriana HBHA.....	49
<b>Figura 17.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica Bxb1 y la proteína micobacteriana OmpATb .....	50
<b>Figura 18.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica Bxb1 y la proteína micobacteriana HBHA.....	51
<b>Figura 19.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica Bxz2 y la proteína micobacteriana OmpATb .....	52
<b>Figura 20.</b> Top ranking de los cinco mejores modelos de <i>docking</i> entre la proteína fágica Bxz2 y la proteína micobacteriana HBHA.....	53
<b>Figura 21.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> D29-OmpATb .....	56
<b>Figura 22.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> D29-HBHA.....	58
<b>Figura 23.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> TM4-OmpATb .....	60
<b>Figura 24.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> TM4-HBHA .....	62
<b>Figura 25.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> L5-OmpATb.....	64
<b>Figura 26.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> L5-HBHA. ....	66
<b>Figura 27.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> Bxb1-OmpATb.....	68
<b>Figura 28.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> Bxb1-HBHA .....	70
<b>Figura 29.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> Bxz2-OmpATb.....	72
<b>Figura 30.</b> Modelado en PyMOL del <i>docking</i> Bxz2-HBHA. ....	74

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Estrategias de búsqueda bibliográfica para identificar estudios sobre fagoterapia y <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a la rifampicina. ....	13
<b>Tabla 2.</b> Micobacteriófagos seleccionados (proteína RBP/cola). ....	27
<b>Tabla 3.</b> Blancos bacterianos objetivos. ....	28

# Capítulo I

## 1. Antecedentes

### 1.1. Introducción

La tuberculosis continúa siendo una de las principales enfermedades infecciosas en el mundo (Garza-Velasco et al., 2016). En 2022 se registraron 10 millones de nuevos casos y 1 millón de muerte, lo que refleja la persistencia de esta amenaza sanitaria global (Jeyasankar et al., 2024). *Mycobacterium tuberculosis* muestra una estructura celular compleja rica en lípidos, que aporta a su resistencia contra antibióticos y su capacidad de mantenerse en el hospedero mediante la formación de granulomas (Allué-Guardia et al., 2021). La aparición de cepas resistentes a rifampicina ha agravado el panorama con tasas de éxito inferiores al 60% en los tratamientos convencionales (Zeynali kelishomi et al., 2022).

Ante este desafío, la fagoterapia se ha presentado como una alternativa biológica innovadora. Los bacteriófagos son virus que pueden lisar a las bacterias de forma específica sin afectar a las células humanas, lo que los convierte en agentes terapéuticos potenciales contra cepas resistentes (Hatfull & Hatfull, 2022). En el caso de los micobacteriófagos utiliza mecanismos líticos mediados por endolisinas y holinas que degradan la pared celular micobacteriana mediante la ruptura de enlaces peptidoglucano y ácidos micólicos (Diacon et al., 2022). Además, el uso de fagos y antibióticos exhibe un efecto sinérgico que permite reducir la carga bacteriana y mitigar el desarrollo de Resistencia (Singh et al., 2023).

Investigaciones recientes han revelado hallazgos prometedores. En el 2021 se desarrolló un cóctel de los bacteriófagos D29 y Muddy con actividad lítica contra cepas de *Mycobacterium*

*tuberculosis* y *Mycobacterium abscessus*, el cual destacó por su alta eficacia sin interferir con los tratamientos antibióticos convencionales (Guerrero-Bustamante et al., 2021). De forma análoga, en el 2023 se reportó que el tratamiento compasivo con fagos dirigidos a 20 individuos afectados por infecciones micobacterianas refractarias mejoraba el estado de los pacientes en más del 50% de los casos sin mostrar reacciones adversas (Dedrick et al., 2023). Dichos hallazgos consolidan el potencial terapéutico de los fagos como coadyuvantes o como una alternativa en el tratamiento de infecciones micobacterianas. Sin embargo, la efectividad de la fagoterapia está condicionada por la especificidad en el reconocimiento entre el fago y la bacteria (Shield et al., 2021). Los fagos de los clústeres A2, D29 y TM4 tienen la capacidad para infectar *Mycobacterium tuberculosis* (Kalapala et al., 2020). De esta manera, la investigación *in silico* de las proteínas de reconocimiento fágico es crucial porque ayuda a verificar las interacciones moleculares que rigen la adsorción y la especificidad del hospedero, permitiendo optimizar el diseño de fagos o proteínas recombinantes con una afinidad superior (Moukendra Koundi et al., 2024; Jeyasankar et al., 2024).

## **1.2. Planteamiento del problema**

La tuberculosis resistente a rifampicina se considera una de las infecciones más difíciles de tratar. El incremento de casos asociados a mutaciones en los genes *rpoB* y a los mecanismos de tolerancia intracelular, afectan la eficacia de los antibióticos de primera línea (Lake et al., 2023). *Mycobacterium tuberculosis* genera bombas de eflujo que disminuye la concentración de rifampicina y favorece su supervivencia (Gómez-Tangarife et al., 2018). A pesar de la disponibilidad de métodos moleculares rápidos para detectar resistencia, su aplicación se reduce a pocos fármacos y nuevas variantes del bacilo (Guo et al., 2025).

Frente a este escenario, la fagoterapia ha emergido como estrategia biológica para enfrentar cepas multirresistentes. Los micobacteriófagos son virus específicos de micobacterias que ejercen

una acción lítica mediada por enzimas como las endolisinas y LysinB, las cuales degradan la pared celular rica en ácidos micólicos de *Mycobacterium tuberculosis* (Pal et al., 2024). Estudios en modelos preclínicos han demostrado que la administración inhalada de los bacteriófagos D29 y TM4, logra una disminución drástica de la carga bacilar y desempeña un efecto sinérgico que optimiza la respuesta a los fármacos de primera línea (Ouyang et al., 2023a). De igual manera, la integración de enzimas fágicas ancladas a nanocompuestos y rifampicina ha elevado la biodisponibilidad pulmonar y disminuir la dosis inhibitoria mínima (Eldin et al., 2023).

Mediante este contexto, el principal obstáculo para la implementación clínica de la fagoterapia es el incompleto conocimiento de la interfaz de reconocimiento molecular entre el fago y la bacteria (Raman et al., 2025). Bajo este enfoque, las herramientas de biología computacional nos permiten modelar la afinidad de los receptores de la micobacteria y las proteínas de absorción viral, el análisis *in silico* facilita la selección de fagos con un espectro lítico óptimo y el diseño de enzimas recombinantes, agilizando el desarrollo de terapias personalizadas (Suh et al., 2022).

### **1.3. Justificación**

La crisis global de la tuberculosis resistente a rifampicina se ha intensificado debido a la fijación de mutaciones en el gen *rpoB* y al desarrollo de mecanismos de tolerancia intracelular que permiten la supervivencia del bacilo dentro de los macrófagos (Danchik, 2025). Frente a la alta toxicidad asociada a los tratamientos de segunda línea y las limitaciones de los métodos de diagnóstico actuales, la fagoterapia se perfila como una alternativa biotecnológica innovadora. El uso de micobacteriófagos como D29 y TM4 potencia la acción de los fármacos convencionales y disminuye la carga bacteriana, lo que permite recuperar la eficacia terapéutica mediante mecanismos independientes de los antibióticos clásicos (Zhang et al., 2025). No obstante, la aplicación clínica de esta estrategia requiere el reconocimiento molecular de los receptores

micobacterianos y de las proteínas de adsorción de los fagos, cuya interacción estructural aún no ha sido completamente estudiada. Mediante el análisis *in silico* esta investigación identificará los determinantes moleculares implicados, con el fin de apoyar el diseño de enzimas recombinantes y fagos. Al integrar el análisis bioinformático con la evidencia científica disponible, este trabajo fortalecerá el desarrollo de estrategias de precisión innovadoras y sostenibles frente a la tuberculosis resistente.

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo general:**

Revisar sistemáticamente la información científica asociado al uso de la fagoterapia frente a *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina, con integración de un análisis *in silico* de proteínas de reconocimiento fágico.

### **1.4.2. Objetivos específicos:**

1. Recopilar los estudios científicos del uso de la fagoterapia frente *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina mediante metodología PRISMA 2020.

2. Analizar los patrones bibliométricos relacionados con fagoterapia y tuberculosis resistente, empleando mapas de coocurrencia de términos generados con el software VOSviewer.

3. Evaluar *in silico* las proteínas de reconocimiento fágico mediante SWISS-MODEL, HDOCK y PyMOL para determinar su estructura y función.

## **1.5. Hipótesis**

La evidencia científica brinda resultados favorables sobre el uso de la fagoterapia frente a *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la rifampicina, revelando, mediante análisis *in silico*, interacciones moleculares plausibles con receptores micobacterianos.

## Capítulo II

### 2. Fundamentos Teóricos

#### 2.1. Resistencia a antimicrobianos y tuberculosis

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) se ha establecido como uno de los desafíos más difíciles de manejar por su impacto directo en la morbimortalidad, los costes del sistema y la sostenibilidad de las terapias (Barrantes Jiménez et al., 2022). En tuberculosis, la RAM adquiere gran relevancia porque el éxito de su tratamiento dependerá de la combinación de fármacos que actuarán a largo plazo (Kerantzas & Jacobs, 2017). Esta emergencia sanitaria y la forma en la que se diseminan estas cepas resistentes obligan a que existan nuevas opciones biológicas o tecnológicas que puedan complementar el arsenal ya existente. En este escenario, surgen enfoques no convencionales como la fagoterapia, cuyo atractivo radica en la especificidad que ofrece para cada tratamiento y la posibilidad de adaptarse en función del patógeno objetivo (Prasad et al., 2018).

Dentro del espectro de resistencia, que un paciente tenga resistencia a rifampicina (RIF-R), se asocia con tuberculosis multirresistente que deriva en problemas terapéuticos más complejos y se la clasifica como un marcador crítico (Zumla et al., 2015). La presencia de RIF-R aumenta el riesgo de fracaso en los tratamientos, así como también aumenta su duración, fortaleciendo la transmisión sostenida en la comunidad. Por consiguiente, cuando se detecta RIF-R, existe la obligación de cambiar inmediatamente los regímenes terapéuticos; revelando la importancia de tener alternativas que no necesiten de los mismos sitios de acción (Rybak et al., 2021). Por ende, en este contexto es importante explorar las intervenciones basadas en bacteriófagos y entender como las moléculas específicas (receptores) actúan en la

superficie del hospedero; siendo reconocidas por los patógenos y adquiriendo un valor estratégico (Prasad et al., 2018).

## **2.2. Rifampicina y bases moleculares de la resistencia en *Mycobacterium tuberculosis***

La rifampicina es un antibiótico bactericida de amplio espectro perteneciente al grupo de las rifamicinas, fundamental en el tratamiento de la tuberculosis y otras infecciones causadas por micobacterias. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la ARN polimerasa dependiente de ADN de las bacterias, lo que bloquea la transcripción y, en consecuencia, la síntesis de proteínas esenciales para la supervivencia celular (Rybak et al., 2021). Se caracteriza por su buena penetración tisular y actividad intracelular, aunque su uso puede asociarse al desarrollo de resistencia bacteriana cuando se emplea como monoterapia, por lo que siempre se administra en combinación con otros fármacos (Zimmerli & Sendi, 2019). Su alto nivel de eficacia clínica se debe a su especificidad del sitio de unión y su excelente penetración intracelular; sin embargo, esta misma especificidad es su propia desventaja cuando existen ciertas variaciones en la diana, reduciendo significativamente la afinidad del fármaco (Gomez-Velasco et al., 2024). Tener este conocimiento acerca del mecanismo de acción nos permite comprender por qué nuestro antibiótico es efectivo; del mismo modo, entender por qué se pierde esta eficacia al existir variantes que puedan deformar el sitio de unión (Xu et al., 2021).

La resistencia a rifampicina nace especialmente por mutaciones en la región determinante de resistencia a rifampicina (RRDR) del gen *rpoB*. La afinidad del antibiótico se reduce debido a estas mutaciones, manteniendo la función fundamental de la ARN-polimerasa (Zhang et al., 2026). Las tecnologías de diagnóstico rápido han permitido la detección de mutaciones y poder inferir la resistencia fenotípica; Sin embargo, la presencia

de bacilos viables demuestra que no es suficiente con cambiar solamente el esquema. En dicho contexto, se necesitan de enfoques no dependientes de la ARN-polimerasa, como la fagoterapia; ganando cada vez más interés como estrategias complementarias (Xu et al., 2021).

### **2.3. Fagoterapia: Concepto, ventajas y limitaciones**

El término de fagoterapia se fundamenta en el uso de bacteriófagos líticos con la capacidad de reconocer, absorber y lisar con especificidad a las bacterias (Olivos et al., 2023). Esta especificidad por el hospedero se considera como una ventaja destacable, así como también su autoamplificación en el foco infeccioso y la reducción de daños en el microbiota no diana (Investigación et al., 2025). En múltiples contextos, para mantener un perfil de seguridad favorable, los fagos pueden seleccionarse o combinarse en cócteles que aumentarán enormemente el rango de hospedero o mitigarán la resistencia a fagos (Palma & Qi, 2024).

No obstante, su implementación abarca desafíos como, por ejemplo, una selección minuciosa del fago cuando el rango de hospedero es estrecho; limitación de la eficacia debido a variabilidad de los receptores; la respuesta inmune del hospedero, biodisponibilidad y barreras anatómicas (Pires et al., 2020). Hay que tener en cuenta que existen ciertos requisitos indispensables como la ausencia de genes indeseables y pureza a endotoxinas. Es indispensable comprender el reconocimiento molecular entre fago-bacteria para predecir compatibilidad antes de cualquier tipo de aplicación (Årdal & Djebara, 2025).

### **2.4. Micobacteriófagos y reconocimiento del complejo *Mycobacterium tuberculosis***

Los micobacteriófagos son virus que atacan específicamente a micobacterias y contienen un repertorio completo de proteínas de superficie que son determinantes para su

tropismo (FROMAN & BOGEN, 2018). En el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) existen barreras fisicoquímicas que dificultan la entrada de los fagos; entre ellas destacan una membrana plasmática con peptidoglicano enlazado con arabinogalactano y una capa externa rica en ácidos micólicos y glucolípidos (York, 2021). Esta protección por parte de las micobacterias obliga a la implementación de determinantes específicos que apoyen al reconocimiento de los fagos (Hatfull, 2018).

La literatura científica expresa que los micobacteriófagos presentan actividad ante *Mycobacterium tuberculosis* o especies cercanas, pero su eficacia va a depender del tipo de cepa con la que se esté tratando, estado fisiológico y condiciones ambientales (Ouyang et al., 2023b). Las diferencias visualizadas reflejan que la especificidad de las proteínas de reconocimiento son un punto crítico porque pueden transformarse en alteraciones notables de afinidad. Realizar un mapeado de aquellas proteínas fágicas con potencial terapéutico mediante adsorción para su posterior análisis de compatibilidad con blancos micobacterianos es fundamental si queremos anticipar rendimiento terapéutico (Heller et al., 2024).

## **2.5. Proteínas fágicas de reconocimiento y lisis**

En la adsorción inicial las proteínas de la cola como las *receptor-binding proteins* (RBPs), *tail fibers* y *tailspikes* son los que protagonizan esta etapa (Maharana et al., 2025). Son los dominios N-terminales los que facilitan el ensamblaje en la partícula viral, mientras que los dominios C-terminales brindan afinidad y especificidad por causas del hospedero, como, por ejemplo, los carbohidratos y las proteínas. Asimismo, la *tape-measure protein* es la que determina la longitud de la cola y la que ayuda a entregar el material genético; este último, contribuye a la coordinación para que exista una adecuada transición entre reconocimiento y penetración (Abouhmad et al., 2020).

Por otro lado, la etapa de lisis celular involucra endolisinas que puedan degradar el peptidoglicano de las micobacterias y al mismo tiempo la separación de la capa micólica mediante la segregación de enzimas accesorias como la LysB (Catalão & Pimentel, 2018). Hay que comprender la relación estructura-función de estas proteínas para seleccionar candidatos prometedores que cumplan con un ciclo lítico adecuado para futuras aplicaciones terapéuticas (Abouhmad et al., 2020).

## **2.6. Enfoque *in silico* para estudiar el reconocimiento fágico**

El análisis *in silico* permite predecir compatibilidades a partir de secuencias y modelados estructurales. La metodología estandarizada comprende la selección de secuencias en repositorios públicos (NCBI), el alineamiento para identificar las regiones conservadas y posteriormente la obtención de modelos tridimensionales mediante modelados por homología (Andrade-Martínez et al., 2022). Con este acoplamiento de proteína-proteína (*docking*), se podrá explorar orientaciones y sitios de unión plausibles entre RBPs y blancos micobacterianos (Waterhouse et al., 2018).

La evaluación se basa en los puntajes de *docking*, el RMSD del clúster y el análisis de la interfaz. Estas aproximaciones no reemplazan la validación experimental, pero generan hipótesis mecánicas y criterios de priorización de candidatos. Esta etapa computacional es indispensable en este tema centrado en la fagoterapia, ya que reduce la incertidumbre y puede enfocar los recursos en combinaciones con mayor margen de reconocimiento efectivo (Varadi et al., 2023).

## Capítulo III

### 3. Metodología

#### 3.1. Estrategia metodológica

El presente estudio se realizó bajo un enfoque metodológico mixto que integra: Una revisión sistemática de la literatura conforme a la declaración PRISMA 2020, un análisis bibliométrico mediante VOSviewer, y un análisis *in silico* de proteínas de reconocimiento fágico, con el objetivo de explorar interacciones moleculares plausibles entre micobacteriófagos y *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina.

Este diseño permitió vincular la evidencia experimental disponible con herramientas computacionales, lo que fortaleció la comprensión del potencial terapéutico de la fagoterapia frente a cepas resistentes.

#### 3.2. Búsqueda de información

##### 3.2.1. Definición del problema

La información sobre fagos, micobacteriófagos o fagos reporteros dirigidos contra el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) resistente a rifampicina se encuentra dispersa en estudios experimentales y diagnósticos. Además, gran parte de los trabajos recientes se enfocan en micobacterias no tuberculosas (NTMs), como *Mycobacterium abscessus*, más que en tuberculosis pulmonar (Carreto-Binaghi et al., 2021). Por ello, resulta necesario recopilar y sistematizar específicamente la evidencia relacionada con tuberculosis resistente, para poder usarla después en el análisis *in silico* de proteínas de reconocimiento fágico.

### **3.2.2. Búsqueda sistemática**

Se realizó una revisión sistemática bajo las directrices de la Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para identificar evidencia sobre la aplicación de la fagoterapia en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a rifampicina. La búsqueda se ejecutó en las bases de datos PubMed, Scopus, Science Direct y MDPI junto con una lógica booleana para cada base de datos (Page et al., 2021).

### **3.2.3. Lógicas booleanas estandarizadas para cada base de datos**

La tabla 1 presenta las estrategias de búsqueda empleadas en cada una de las bases de datos seleccionadas para la revisión sistemática. En ella se detallan las combinaciones de términos y operadores booleanos utilizados en PubMed, MDPI, ScienceDirect y Scopus, diseñadas para recuperar estudios relevantes sobre fagoterapia, micobacteriófagos y su aplicación frente a *Mycobacterium tuberculosis*, resistentes a rifampicina y análisis *in silico* de proteínas implicadas en el reconocimiento fágico.

**Tabla 1.** Estrategias de búsqueda bibliográfica para identificar estudios sobre fagoterapia y *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la rifampicina.

<b>Base de datos</b>	<b>Estrategia de búsqueda (términos y operadores booleanos)</b>
<b>PubMed</b>	("phage therapy" AND "Mycobacterium tuberculosis" AND (rifampicin-resistant OR rifampin-resistant)).
<b>MDPI</b>	(mycobacteriophage OR bacteriophage) AND ("Mycobacterium tuberculosis" OR MTBC) AND (MDR OR "drug-resistant tuberculosis" OR rifampicin-resistant)).
<b>ScienceDirect</b>	("phage therapy" OR bacteriophage OR mycobacteriophage) AND ("Mycobacterium tuberculosis" OR tuberculosis) AND (rifampicin OR rifampin) AND resistant).
<b>Scopus</b>	((mycobacteriophage OR bacteriophage) AND ("Mycobacterium tuberculosis" OR tuberculosis) AND ("receptor-binding protein" OR "phage host recognition" OR "tail fiber")) AND ("in silico" OR docking OR "protein-protein docking"))).

*Nota.* Elaborado por los autores, 2026.

### 3.2.4. Ejecución y filtros

Para garantizar la actualidad de la evidencia, la búsqueda se restringió a publicaciones de los últimos 6 años (2020–2026), limitándose a publicaciones en inglés y español, criterio aplicado en todas las bases de datos. Se consideraron exclusivamente artículos e

investigaciones de libre acceso. Los hallazgos se exportaron a la plataforma basada en Inteligencia Artificial Rayyan (Ouzzani et al., 2016). Con el fin de gestionar las referencias y facilitar la aplicación sistemática de los criterios de inclusión y exclusión.

### **3.2.5. Criterios de inclusión**

Se incluyeron investigaciones centradas en la aplicación de fagoterapia mediante bacteriófagos individuales o cócteles fágicos dirigidos a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia rifampicina (RR-TB, RIF-R o MDR-TB), que evalúen su eficacia lítica a través de modelos experimentales *in vitro*, *in vivo* o sistemas celulares. Adicionalmente, se consideraron estudios orientados a la caracterización molecular de proteínas de reconocimiento fágico (RBPs, fibras de la cola y *tail spikes*) mediante enfoques de modelado, simulación e interacciones fago-huésped.

### **3.2.6. Criterios de exclusión**

Se excluyeron investigaciones centradas en micobacterias no tuberculosas (NTMs), como *Mycobacterium abscessus* o *Mycobacterium avium*, que no establezcan un vínculo directo o comparativo con *Mycobacterium tuberculosis*, también se descartaron estudios que evalúen cepas sensibles y no reporten resistencia a rifampicina, así como trabajos donde el uso de bacteriófagos no constituya una intervención terapéutica o se empleen fagos no relacionados con micobacterias. Finalmente, se excluyeron documentos con datos experimentales insuficientes o ambiguos, registros duplicados y literatura gris.

### **3.2.7. Depuración del archivo**

Se eliminaron los duplicados que no cumplieron con los criterios de búsqueda establecidos en la plataforma basada en IA Rayyan (Ouzzani et al., 2016b). Posteriormente,

se realizó un tamizaje de relevancia para descartar estudios fuera del alcance. Los registros preseleccionados serán sometidos a un análisis del abstracto para verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad antes de su inclusión en la revisión.

### **3.2.8. Organización de la información**

La evidencia seleccionada se sistematizó en un formato de registro propuesto por la plataforma Rayyan, diseñada para normalizar la información recolectada. Se registraron las siguientes variables: Autor/año, diseño del estudio, modelo experimental, tipo de fago o intervención fágica, perfil de resistencia (RR-TB/MDR-TB), principales hallazgos terapéuticos (eficacia, reducción de la carga bacteriana o sinergia con antibióticos) y conclusiones. Este registro sirvió de base para la comparación crítica de resultados y la posterior síntesis narrativa.

## **3.3. Análisis Bibliométrico**

### **3.3.1. Propósito del análisis**

El análisis bibliométrico mediante VOSviewer (v1.6.20) se realizó con el objetivo de visualizar dentro del mismo conjunto de artículos los resultados de la revisión sistemática sobre fagoterapia y *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina. Este análisis permitió identificar los temas más recurrentes en la literatura y analizar las relaciones existentes entre ellos. La idea es comprobar si, además del tema general de “*phage therapy*” y del problema clínico de “tuberculosis resistente”, aparece también un grupo de términos sobre interacción fago hospedero que sirva de base para la parte *in silico*. VOSviewer permite construir estos mapas de coocurrencia y agrupar las palabras en clústeres temáticos de manera muy visual (van Eck & Waltman, 2010).

### **3.3.2. Carga del archivo en VOSviewer**

Para la elaboración del análisis bibliométrico, se utilizó el software VOSviewer. En primer lugar, se seleccionó la opción “*Create a map based on bibliographic data*”. A continuación, se cargó el archivo exportado desde las bases de datos PubMed, MDPI, ScienceDirect y Scopus, previamente depurado en el objetivo 1. Dicho proceso de depuración incluyó la eliminación de registros duplicados y la selección exclusiva de artículos de fagos y TB resistente. De esta manera, el mapa bibliométrico representa exactamente el mismo corpus documental analizado en la revisión sistemática, garantizando la coherencia metodológica y evitando la inclusión de literatura no pertinente (van Eck & Waltman, 2010).

### **3.3.3. Tipo y unidad de análisis**

Dentro del software se seleccionó el tipo de análisis de coocurrencia con el objetivo de identificar los términos que aparecen conjuntamente en los artículos analizados. Como unidad de análisis se emplearon las author keywords (palabras clave de autor), debido a que representaron los conceptos que cada estudio declaró centrales. Asimismo, estas palabras clave suelen incluir términos específicos y relevantes para el área de estudio, como “*phage therapy*”, “*Mycobacteriophage*”, “*drug-resistant tuberculosis*” y “*host range*”. La combinación del análisis de coocurrencia con el uso de keywords de autor permitió mapear de manera precisa los principales temas de investigación, evitando el análisis de autores o revistas y enfocándose exclusivamente en las relaciones temáticas del corpus seleccionado (van Eck & Waltman, 2014).

### 3.3.4. Umbral mínimo

El análisis de palabras clave para el mapeo con VOSviewer se estableció con un umbral mínimo de 10 apariciones para asegurar la visualización de términos que se repiten en múltiples artículos, lo que evita la formación de nodos aislados y da como resultado clústeres más claros, siguiendo la recomendación de la guía del software. Al generar el mapa, se observó una agrupación de clústeres consistente, incluyendo: Un clúster general (p. ej., "*phage therapy*", "*bacteriophage*", "*Mycobacteriophage*"); un clúster de enfoque clínico (p. ej., "*tuberculosis*", "*drug-resistant*", "*MDR-TB*"); y un clúster más mecanístico (p. ej., "*host range*", "*receptor*", "*phage-host interaction*") (Ouyang et al., 2023).

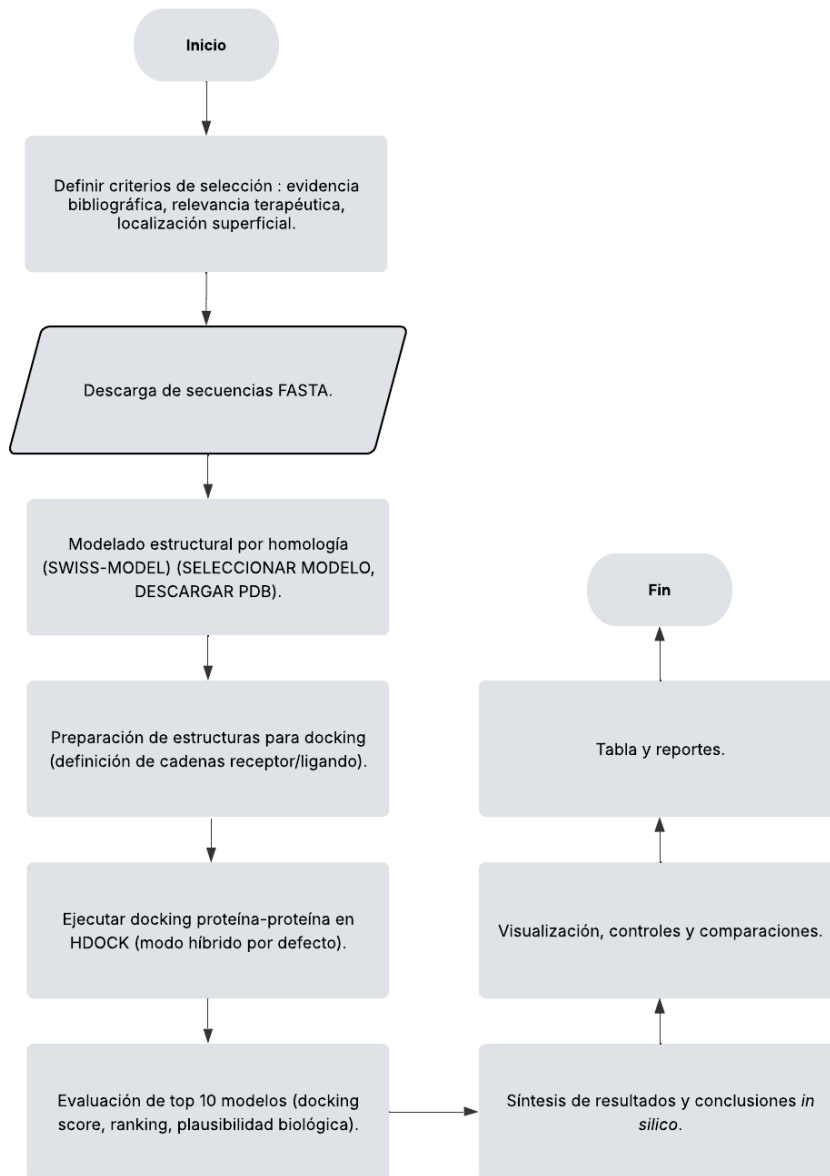
### 3.3.5. Cierre

Los mapas y tablas generados en VOSviewer se exportaron y se analizaron para identificar el número de clústeres que se formaron, así como las palabras clave más frecuentes (van Eck & Waltman, 2010).

## 3.4. Análisis *in silico* proteínas de reconocimiento fágico

El objetivo 1 permitió identificar los tipos de micobacteriófagos, fagos y fagos reporteros que han sido utilizados frente a *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina. A partir de la revisión sistemática, la literatura científica sustentó la identificación de las proteínas claves implicadas en el reconocimiento fago-bacilo, entre las que se incluyeron proteínas de la cola de micobacteriófagos representativos (por ejemplo, D29 y TM4), así como proteínas de la superficie micobacteriana descritas en cepas de referencia, como la proteína de la membrana externa OmpATb (Rv0899) de *Mycobacterium Tuberculosis*.

El análisis *in silico* permitió fortalecer la comprensión de las interacciones moleculares plausibles entre ligandos fágicos y blancos micobacterianos, permitiendo evaluar la disponibilidad y la afinidad del ligando fágico en la superficie bacteriana. La integración de la evidencia bibliográfica con el modelado molecular permitió aportar un marco mecánico coherente que respalde el uso potencial de la fagoterapia frente a cepas RIF-R (Conyers & Saunders, 2024) (Figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de flujo del análisis *in silico*.

*Nota.* Elaborado en Lucid por los autores, 2026.

### 3.4.1. Obtención de secuencias proteicas en NCBI (National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information)

Para la selección de las proteínas se aplicó un filtro basado en criterios bibliográficos y funcionales, con el fin de escoger los micobacteriófagos potencialmente relevantes, dando prioridad a aquellos reportados en la literatura científica en los últimos diez años y que hayan demostrado actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* o especies cercanas.

Los términos clave como “*major tail protein*” o “*tail fiber*” son fundamentales para identificar proteínas fágicas involucradas directamente en el proceso de adsorción y reconocimiento del hospedero, dado que estas estructuras representan las principales zonas de anclaje fago-bacteria.

En cuanto a la proteína bacteriana, se seleccionó un blanco micobacteriano previamente descrito en la literatura que permitiera representar de manera adecuada la superficie celular en los modelos de homología. Como modelo representativo se utilizó la proteína de membrana externa OmpATb (Rv0899) de la cepa *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, la cual ha sido ampliamente reportada como componente superficial accesible para interacciones moleculares, esta característica permitió su empleo en los análisis de acoplamiento molecular (*docking*) con proteínas fágicas biológicamente pertinentes (Waterhouse et al., 2018; Yan et al., 2020).

La base de datos NCBI (National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>) se utilizó como herramienta clave para la obtención de las secuencias aminoacídicas, a partir de la sección *Protein*. Para la búsqueda se definieron previamente las proteínas de interés, considerando proteínas fágicas

como ligandos y a la proteína bacteriana como receptor. Las secuencias seleccionadas se almacenaron en formato FASTA y se les asignó una nomenclatura estandarizada (por ejemplo, MTB\_OmpATb.fasta / D29\_tail.fasta) con el fin de facilitar su trazabilidad y el posterior procesamiento.

En los casos en que se identificaron secuencias anotadas como partial o hypothetical, estas fueron registradas en la matriz de trabajo; sin embargo, se dio prioridad a las secuencias completas para garantizar mayor confiabilidad en la construcción de los modelos estructurales

### **3.4.2. Modelado estructural por homología en SWISS-MODEL**

Las secuencias en formato FASTA se utilizaron para generar modelos tridimensionales por homología mediante el servidor SWISS-MODEL (motor ProMod3 v3.6.9.0). Para cada proteína, se seleccionó el modelo de mejor calidad estructural, considerando los parámetros GMQE/QMEAN, así como la cobertura de la secuencia. Los modelos tridimensionales seleccionados se descargaron en formato PDB, el cual resultó indispensable para la simulación de acoplamiento molecular. En aquellos casos en que la identidad con el molde fue baja (situación frecuente en proteínas de membrana de *Mycobacterium tuberculosis*), esta limitación fue consignada explícitamente; no obstante los modelos se emplearon como una representación espacial aproximada del sitio de interacción, de acuerdo con prácticas habituales en estudios *in silico* (Waterhouse et al., 2018).

### **3.4.3. Simulación de acoplamiento en HDOCK y visualización en PyMOL**

A partir de los modelos tridimensionales en formato PDB, se realizó el acoplamiento proteína-proteína en el servidor HDOCK (modelo ProQ v1.2). En este proceso, la proteína

bacteriana se definió como el receptor y la proteína fágica como ligando, respetando la orientación y el sitio de la interacción molecular (Yan et al., 2016).

El *docking* se ejecutó utilizando el modo híbrido por defecto del servidor, y se conservó el listado de los diez mejores modelos generados. De estos resultados, se seleccionó el modelo con mejor desempeño, priorizando aquellos clasificados como *Rank 1* y con el *docking score* más negativo, dado que estos valores indican una mayor afinidad de interacción. Adicionalmente, se consideraron los valores de confianza reportados por el servidor para respaldar la selección del modelo final (Yan et al., 2020).

Los complejos seleccionados se exportaron y visualizaron mediante el software PyMOL (versión 3.1.6.1), herramienta que nos permitió representar ambas proteínas de manera diferenciada mediante códigos de color, identificar la interfaz de contacto y describir la orientación relativa de las moléculas involucradas.

#### **3.4.4. Registro y resguardo de archivos**

Todos los archivos generados durante el análisis (FASTA, PDB y resultados de *docking*) se almacenaron en una carpeta única identificada con el nombre de la tesis y la fecha de elaboración. Este procedimiento garantizó la reproducibilidad del análisis y facilitó la reevaluación de los modelos en caso de ser necesario.

#### **3.4.5. Análisis de datos**

Los artículos seleccionados fueron evaluados inicialmente mediante el análisis de sus resúmenes, con el fin de identificar información que aportara datos específicos sobre el uso de micobacteriófagos, la caracterización de modelos experimentales y el desempeño de

estrategias terapéuticas contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a la rifampicina.

En el análisis bibliométrico, los clústeres generados en el software VOSviewer se interpretaron mediante un enfoque cualitativo, considerando la coocurrencia y la relación temática entre palabras claves asociadas a la fagoterapia, la resistencia a fármacos y la interacción fago-hospedero, lo cual permitió identificar tendencias predominantes en el campo de estudio.

Para el análisis *in silico*, los resultados del acoplamiento proteína–proteína se evaluaron mediante la comparación de los puntajes de *docking* y la consistencia estructural de los complejos generados. Se seleccionaron aquellos modelos con mayor afinidad relativa (valores de *docking* más negativos) cuyas interfaces de interacción resultaron plausibles desde el punto de vista biológico.

Dado el carácter exploratorio del estudio, los resultados computacionales se interpretaron como evidencia predictiva, orientada a la generación de hipótesis y al diseño de futuras validaciones experimentales.

## Capítulo IV

### 4. Resultados y discusión

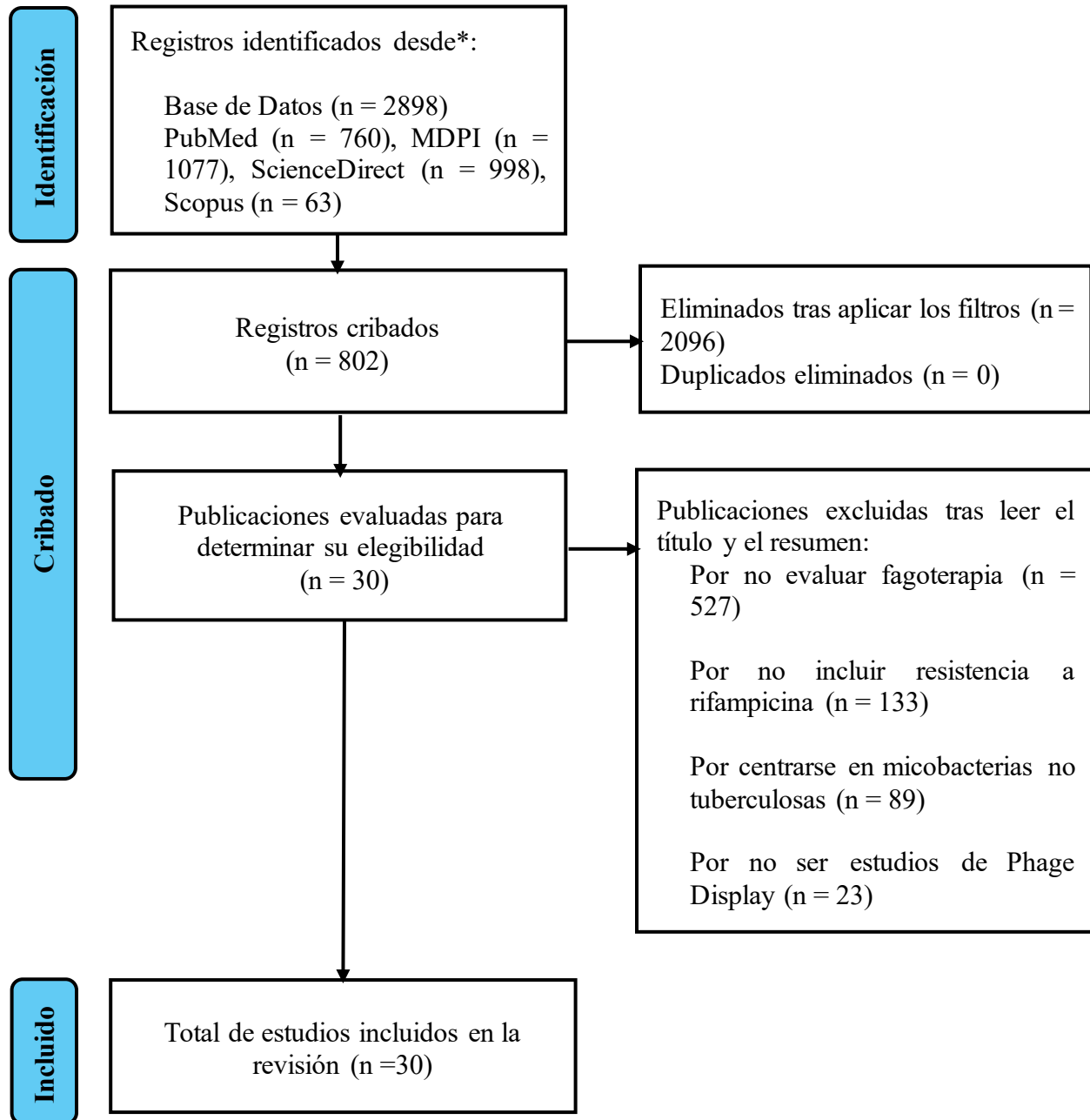
#### 4.1. Selección de estudios

Los estudios incluidos se obtuvieron a partir de publicaciones científicas que abordan la aplicación de la fagoterapia contra *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la rifampicina, así como trabajos que incorporan el análisis *in silico* de proteínas de reconocimiento fágico relacionadas con la especificidad de infección. Para garantizar la correcta revisión sistemática, se siguió la guía de la metodología PRISMA (Figura 2).

La identificación de la evidencia se realizó mediante búsqueda sistemática por la metodología PRISMA bases de datos PubMed, MDPI, ScienceDirect y Scopus, delimitando el periodo de consulta entre 2020 y 2026. La recuperación de registros se llevó a cabo mediante el uso de lógicas booleanas, se utilizaron cuatro diferentes combinaciones para cada base de datos, debido a que cada base de datos posee un límite de uso de lógicas booleanas. La base de datos que permitió una combinación más precisa de lógicas booleanas fue Scopus.

Posteriormente, se recuperaron 2898 registros de las bases de datos consultadas, donde 760 proceden de PubMed, 1077 de MDPI, 998 de ScienceDirect y 63 de Scopus. Siguiendo los filtros propuestos, se consideraron 802 artículos, luego se procedió a leer el título y el resumen, de los cuales se excluyeron 772. Finalmente 30 artículos fueron considerados aptos para revisión sistemática siguiendo los criterios de inclusión.

## Identificación de estudios a través de bases de datos y registros



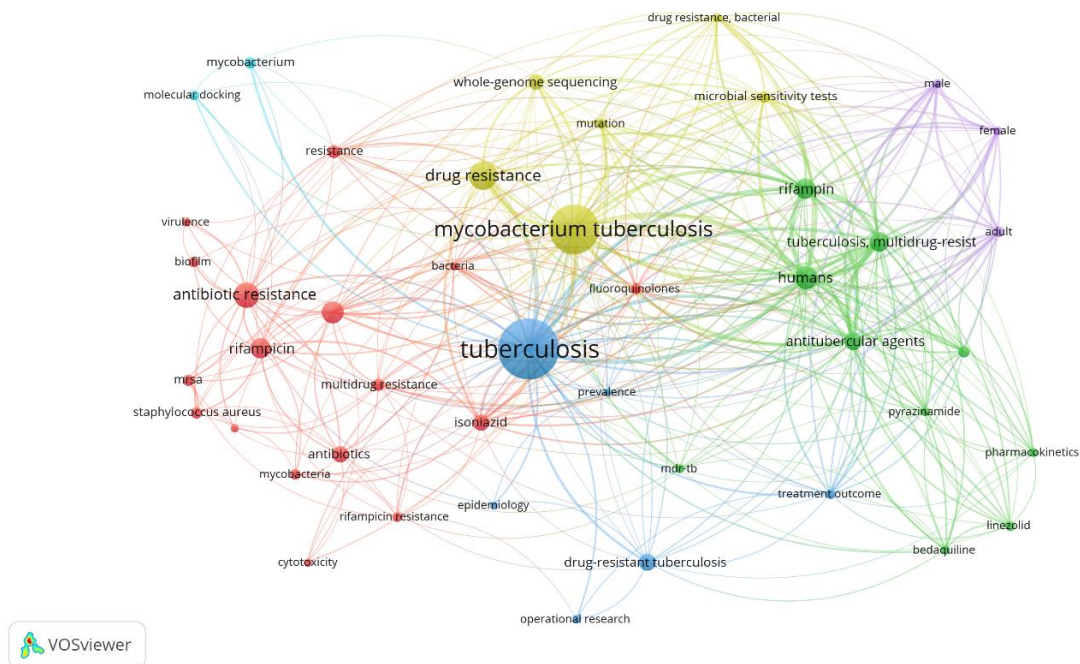
**Figura 2.** Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisión sistemática. Modificado de (Page et al., 2021).

*Nota.* Elaborado por los autores, 2026.

## 4.2. Análisis bibliométrico

El análisis del mapa de relaciones entre términos generado en VOSviewer se realizó a partir de 802 artículos recuperados en PubMed, Scopus, ScienceDirect y MDPI, los cuales se unificaron en un único archivo bibliográfico mediante el gestor Zotero para su procesamiento en el software. En la figura 3 se observa cómo los términos centrales y de mayor tamaño “*tuberculosis*” y “*Mycobacterium tuberculosis*”, lo que indica que corresponden a los conceptos más frecuentes y dominantes en el conjunto de publicaciones analizadas. Asimismo, se identificaron términos fuertemente asociados, como “*drug resistance*”, “*antibiotic resistance*” y “*drug-resistant tuberculosis*”, lo que evidencia una concentración temática en la resistencia a fármacos.

El mapa revela la presencia de nodos vinculados al diagnóstico y a la caracterización de la resistencia, tales como “*microbial sensitivity tests*”, “*whole-genome sequencing*” y “*mutation*”, los cuales se conectan de manera estrecha con términos relacionados con el tratamiento y fármacos como “*rifampin/rifampicin*”, “*isoniazid*”, “*pyrazinamide*” y “*antitubercular agents*”. También, se identifican descriptores poblacionales como “*humans*”, “*adult*”, “*male*” y “*female*”, mostrando la conexión entre el enfoque clínico, terapéutico y de resistencia dentro del corpus.



**Figura 3.** Gráfico de visualización de relaciones de términos generado en VOSviewer a partir de 802 registros recuperados en PubMed, Scopus, ScienceDirect y MDPI.

Los colores del mapa representan clústeres temáticos formados por términos que aparecen con frecuencia asociados; el azul agrupa conceptos centrales de tuberculosis y TB farmacorresistente; el amarillo reúne términos vinculados a la resistencia y su caracterización/diagnóstico; el verde concentra términos relacionados con el tratamiento y los fármacos antituberculosos; el rojo agrupa conceptos de resistencia antibiótica y factores asociados como biofilm o virulencia; el morado corresponde a descriptores poblacionales; y el celeste integra términos más generales o metodológicos conectados al resto de la red, como “*Mycobacterium*” y “*molecular docking*”. Cada nodo del mapa representa un término, cuyo tamaño es proporcional a su frecuencia de aparición en los artículos analizados. Las líneas muestran que los términos tienden a aparecer conjuntamente, si hay más conexiones tendrán

una relación más frecuente, los nodos se muestran en el centro actúan como puentes entre los clústeres y señalan los conceptos sostienen la discusión principal dentro del campo de estudio.

### 4.3. Análisis *in silico*

Se realizó una búsqueda exhaustiva utilizando los filtros correspondientes para identificar las proteínas de interés de los micobacteriófagos más relevantes frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Tabla 2). Asimismo, se trabajó con 2 proteínas como blancos de MTB, clasificándolas según su importancia estructural en la micobacteria (Tabla 3).

**Tabla 2.** Micobacteriófagos seleccionados (proteína RBP/cola).

Micobacteriófago	Proteína seleccionada	Accession	Longitud (aa)	Nombre de archivo FASTA
<b>D29</b>	Major tail protein (RBP-like)	AAC18464.2	198	RBP_Bxz2_fiber.fasta
<b>TM4</b>	Major tail protein (RBP-like)	NP_569750.1	204	RBP_TM4_major_tail.fasta
<b>L5</b>	Major tail protein (RBP-like)	NP_039687.1	198	RBP_L5_major_tail.fasta
<b>Bxb1</b>	Major tail protein (RBP-like)	NP_075281.1	397	RBP_Bxb1_major_tail.fasta
<b>Bxz2</b>	Minor tail protein	NP_817617.1	598	RBP_Bxz2_minor_tail.fasta

*Nota.* Elaborado por los autores, 2026.

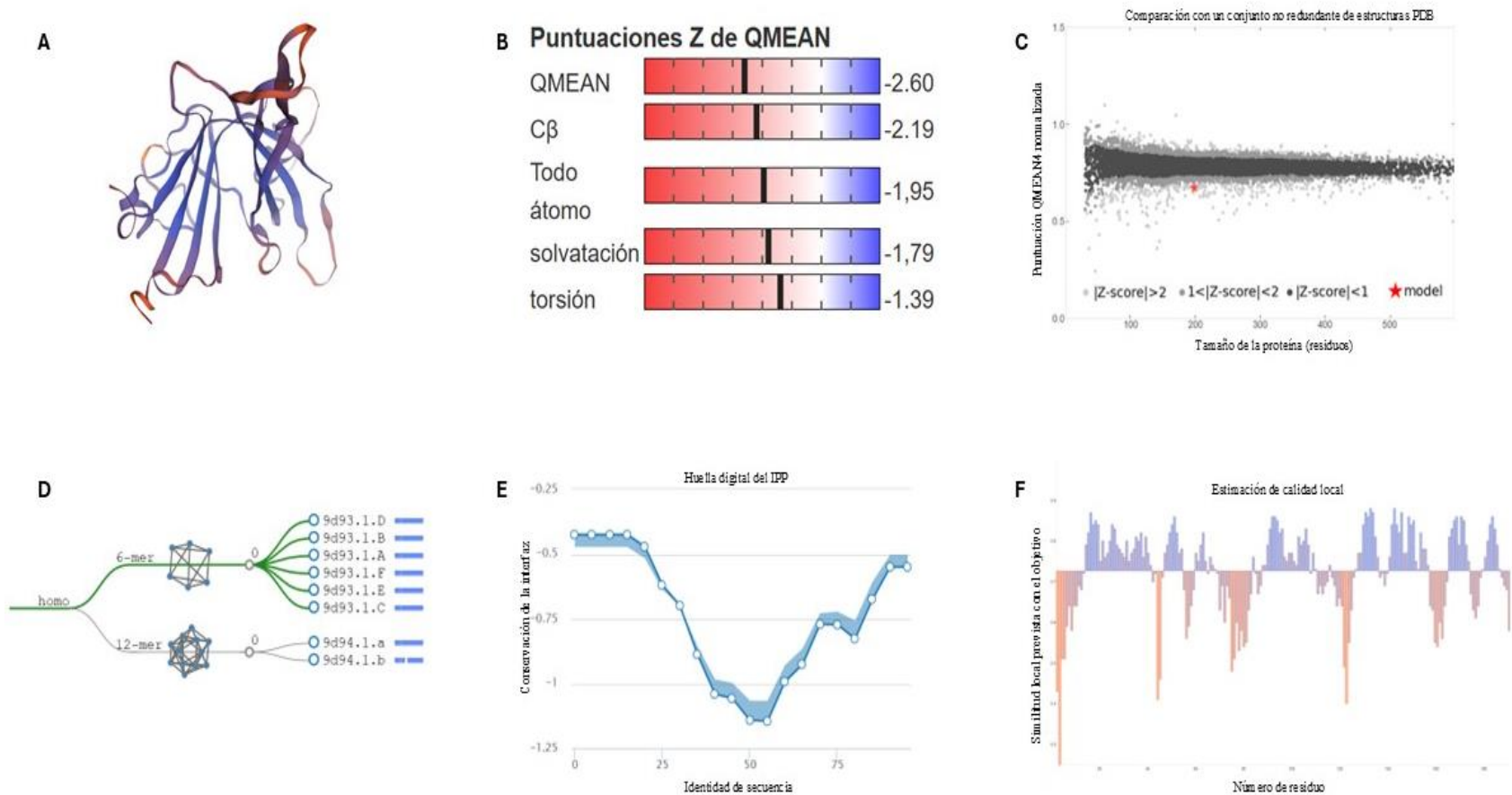
**Tabla 3.** Blancos bacterianos objetivos.

<b>Blanco (proteína objetivo)</b>	<b>Gen (Rv)</b>	<b>Accession (NCBI)</b>	<b>Longitud (aa)</b>	<b>Nombre del archivo FASTA</b>	<b>Importancia</b>
<b>OmpATb (membrana exterior A)</b>	Rv0899	CCP43647.1	326	MTB_Rv0899_OmpATb.fasta	Proteína de membrana externa tipo OmpA
<b>HBHA (hemaglutinina fijadora de heparina)</b>	Rv0475	NP_214989.1	199	MTB_Rv0475_HBHA.fasta	Adhesina de superficie; antígeno inmunodominante.

*Nota.* Elaborado por los autores, 2026.

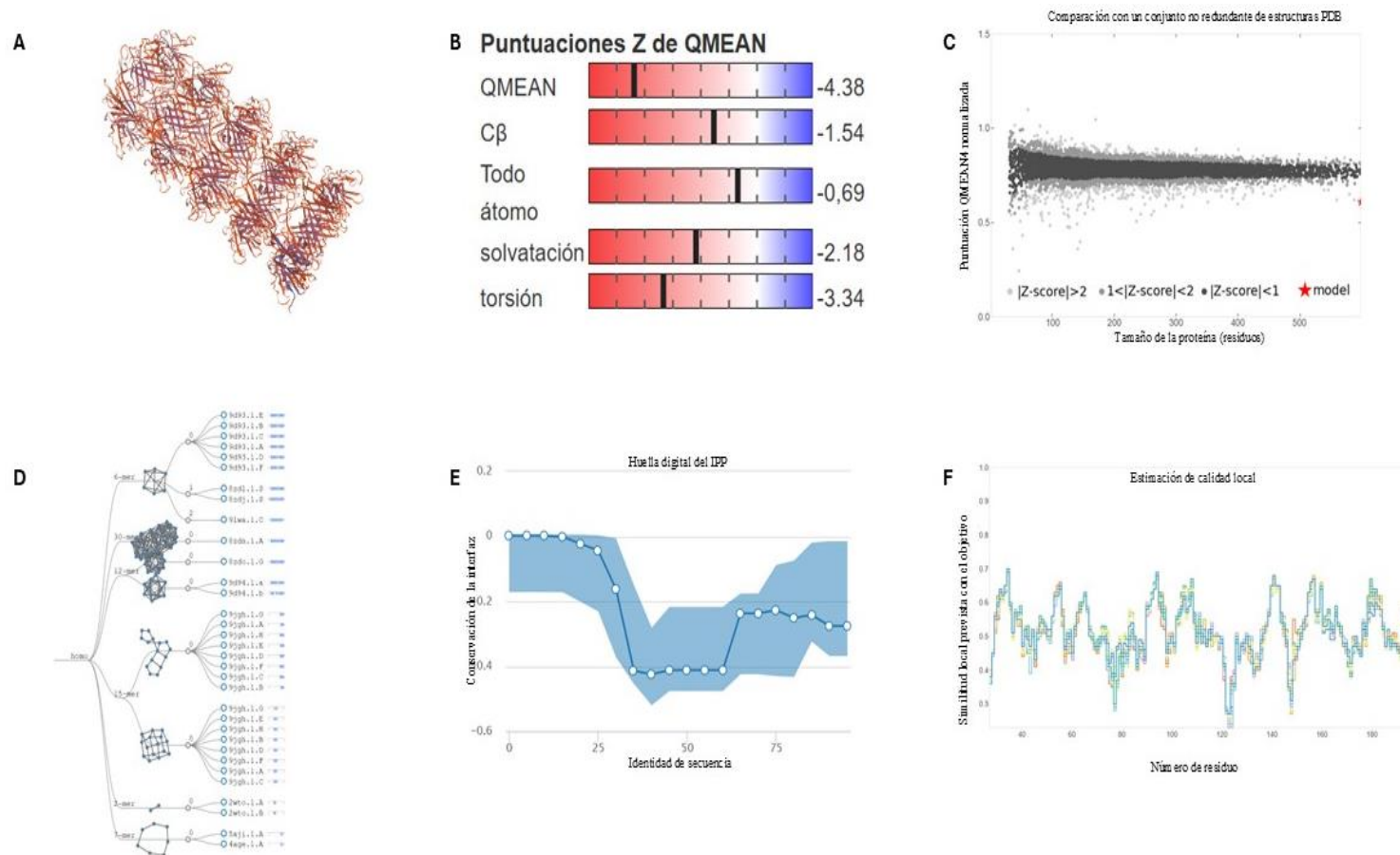
#### 4.4. Modelado SWISS-MODEL

Se utilizaron secuencias descargadas en formato FASTA desde la base de datos NCBI para realizar los modelados estructurales, siguiendo el orden establecido en las (Tablas 2) y (3). Los modelos obtenidos se analizaron mediante umbrales prácticos, y sus resultados se interpretaron comparándolos con los valores de referencia reportados por SWISS-MODEL. Para la evaluación de la calidad estructural se consideraron el Z-score global de QMEAN y sus componentes ( $C\beta$ , todo átomo, solvatación y torsión). En conjunto, estos parámetros proporcionaron información sobre la calidad de las estructuras 3D generadas y su confiabilidad para el acoplamiento proteína-proteína en HDOCK (ligando-receptor), cuyos valores se reportaron en la (Tabla 6) (Anexos). Además, la escala de colores del modelado se empleó como criterio visual, donde los tonos rojo/anaranjado se asociaron con regiones de menor confiabilidad, mientras que los tonos azul/morado se relacionaron con regiones de mayor confiabilidad y mejor ajuste del modelo. Finalmente, los valores más cercanos a 0 se registraron como indicadores de menor desviación respecto a estructuras de referencia y permitieron reconocer regiones con mejor correspondencia con la plantilla, delimitándose los segmentos más adecuados para el *docking* y aquellos que se interpretaron con mayor cautela.



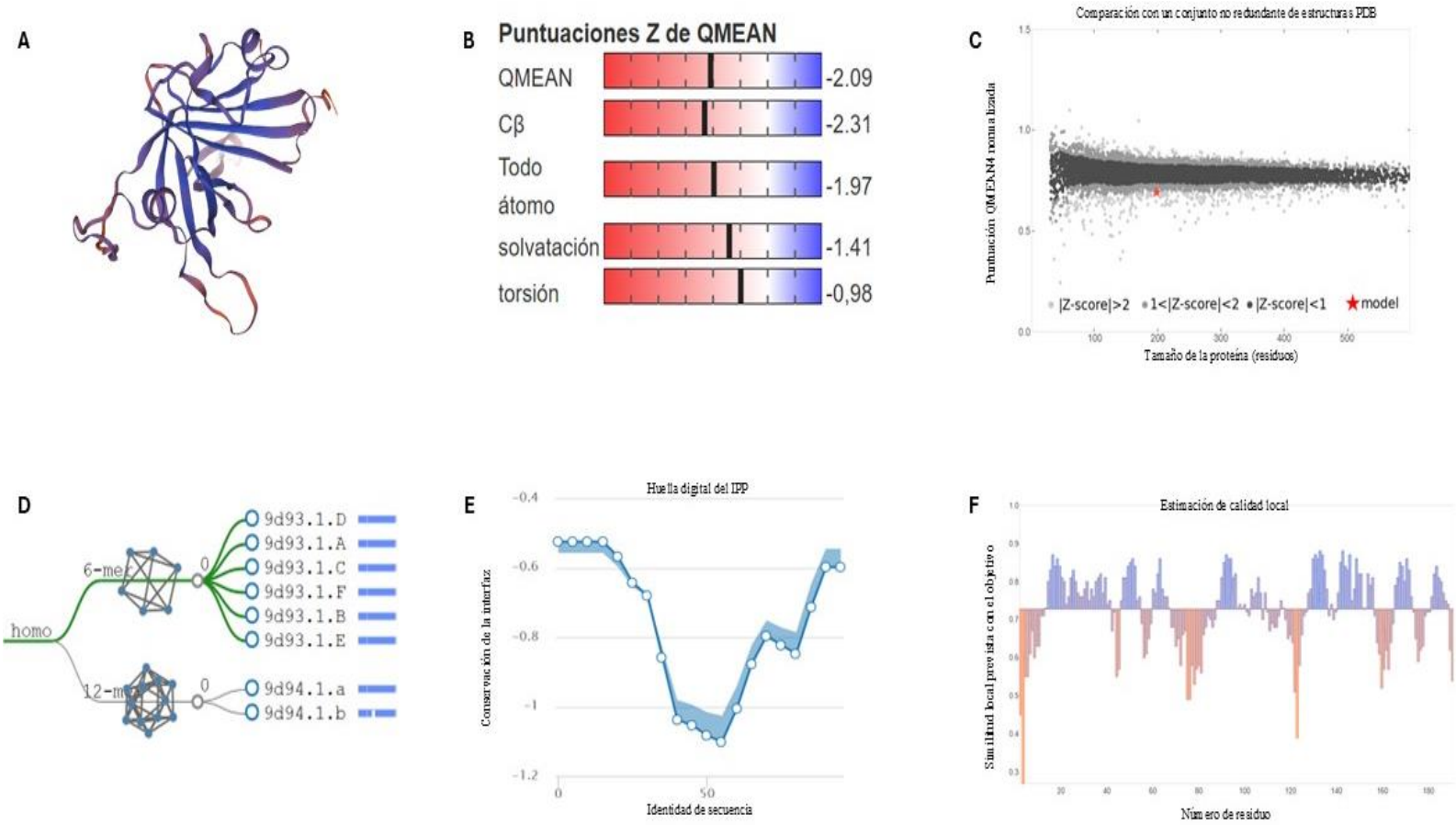
**Figura 4.** Evaluación estructural del micobacteriófago D29 generado en SWISS-MODEL. **(A)** Visualización 3D coloreada por calidad (azul = mayor confiabilidad; rojo = menor). **(B)** Puntuaciones Z de QMEAN (QMEAN global y componentes C $\beta$ , todo-átomo, solvatación y torsión); valores más cercanos a 0 indicaron mayor concordancia con estructuras de referencia. **(C)** Comparación con estructuras del PDB (ubicación del modelo marcada con estrella). **(D)** Plantilla y estado oligomérico. **(E)** Huella digital del IPP (conservación estimada de la interfaz según identidad de secuencia). **(F)** Estimación de calidad local por residuo (QMEANDisCo), donde valores altos indicaron mayor confiabilidad a nivel local.

En la (Figura 4) se presentaron los resultados del modelado 3D de la proteína del micobacteriófago D29 obtenido del software. En el panel (A) se visualizó la estructura en 3D coloreada por calidad, donde el núcleo central se mostró predominantemente en tonos azules y los extremos/lazos se representaron con tonalidades rojizas. En (B) se reportaron las puntuaciones Z de QMEAN, registrándose un QMEAN global de -2.60 y los componentes  $C\beta = -2.19$ , todo-átomo = -1.95, solvatación = -1.79 y torsión = -1.39. En (C) se mostró la comparación con el conjunto no redundante del PDB, donde el modelo se ubicó alrededor de ~200 residuos y con una puntuación QMEAN normalizada ~0.7, señalada con una estrella roja dentro de la nube de referencia. En (D) se presentó la información de la plantilla y el estado oligomérico, reportándose un monómero y como plantilla principal 9d93.1.C, con 61.6% de identidad, además de plantillas relacionadas en el árbol mostrado. En (E) se visualizó la huella digital del IPP, donde la curva descendió progresivamente hasta un punto mínimo y posteriormente mostró una tendencia ascendente hacia el final del perfil. Finalmente, en (F) se presentó la estimación de calidad local por residuo, observándose valores altos en varios tramos (barras azules) e intervalos con descensos marcados (barras naranjas) distribuidos a lo largo de la secuencia.



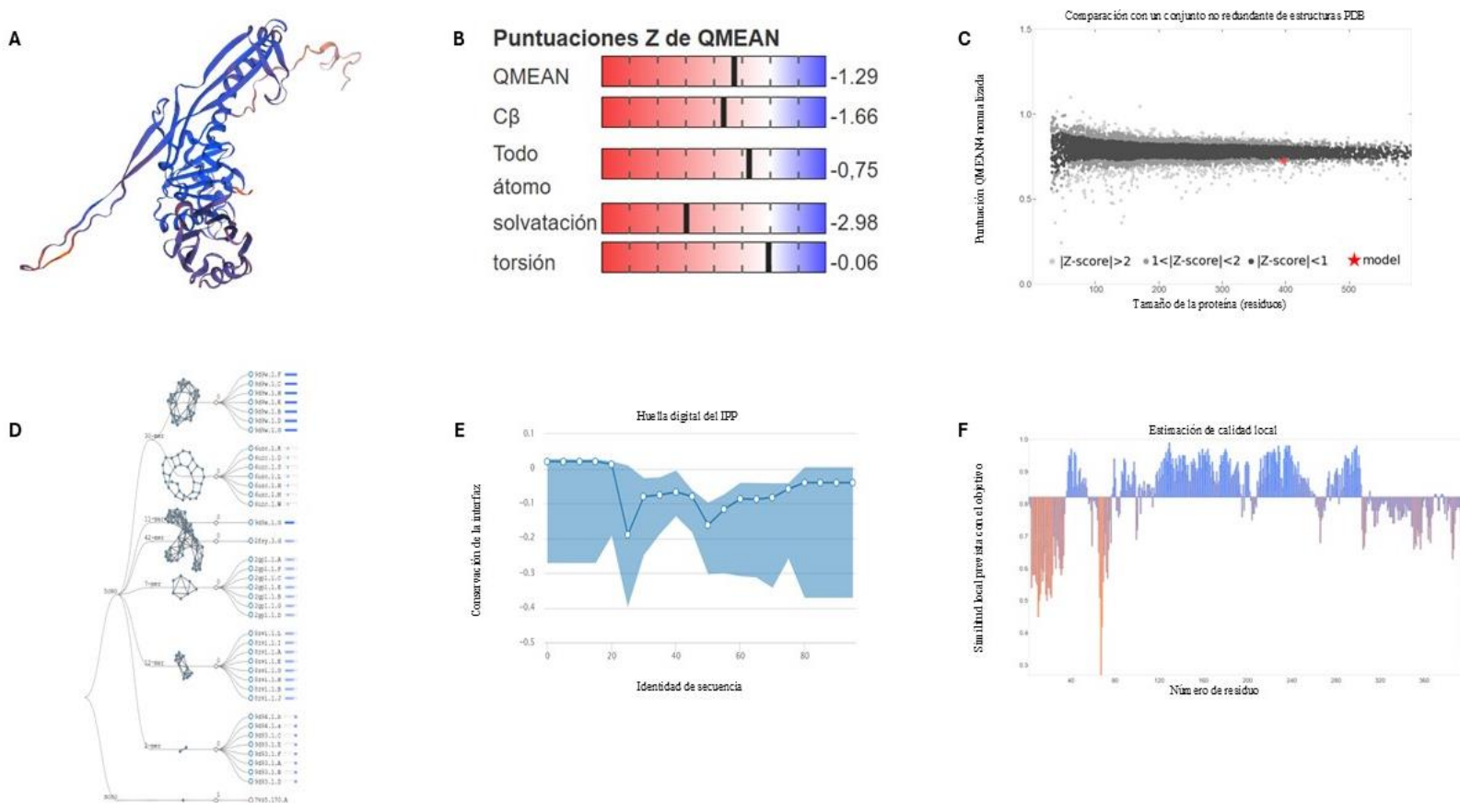
**Figura 5.** Evaluación estructural del micobacteriófago D29 generado en SWISS-MODEL. **(A)** Visualización 3D coloreada por calidad (azul = mayor confiabilidad; rojo = menor). **(B)** Puntuaciones Z de QMEAN (QMEAN global y componentes C $\beta$ , todo-átomo, solvatación y torsión); valores más cercanos a 0 indicaron mayor concordancia con estructuras de referencia. **(C)** Comparación con estructuras del PDB (ubicación del modelo marcada con estrella). **(D)** Plantilla y estado oligomérico. **(E)** Huella digital del IPP (conservación estimada de la interfaz según identidad de secuencia). **(F)** Estimación de calidad local por residuo (QMEANDisCo), donde valores altos indicaron mayor confiabilidad a nivel local.

En la (Figura 5) se presentó el modelado 3D del micobacteriófago TM4 mediante el software. En el panel (A) la estructura se visualizó en modo cintas con una distribución heterogénea de colores, observándose zonas extensas en tonalidades cálidas y segmentos con plegamientos repetidos. En (B) se reportaron las puntuaciones Z de QMEAN, registrándose un QMEAN global de -4.38 y los componentes  $C\beta = -1.54$ , todo-átomo = -0.69, solvatación = -2.18 y torsión = -3.34. En (C) se mostró la comparación con el conjunto no redundante del PDB, donde el modelo se ubicó hacia la zona de valores más negativos y se señaló con una estrella roja. En (D) se presentó la selección de plantillas y el estado oligomérico reportado, donde se indicó una predicción homo-30-mer y se listó como plantilla destacada 8zdn.1. A con 15% de identidad y una cobertura aproximada de 0.81. En (E) la huella digital del IPP mostró un descenso de conservación hasta alrededor de -0.45 entre ~30-60% de identidad, seguido de una recuperación hacia valores más cercanos a 0. Finalmente, en (F) la estimación de calidad local por residuo se presentó con valores que oscilaron aproximadamente entre 0.45 y 0.70, con descensos puntuales cercanos a 0.30-0.35, distribuidos a lo largo de la secuencia.



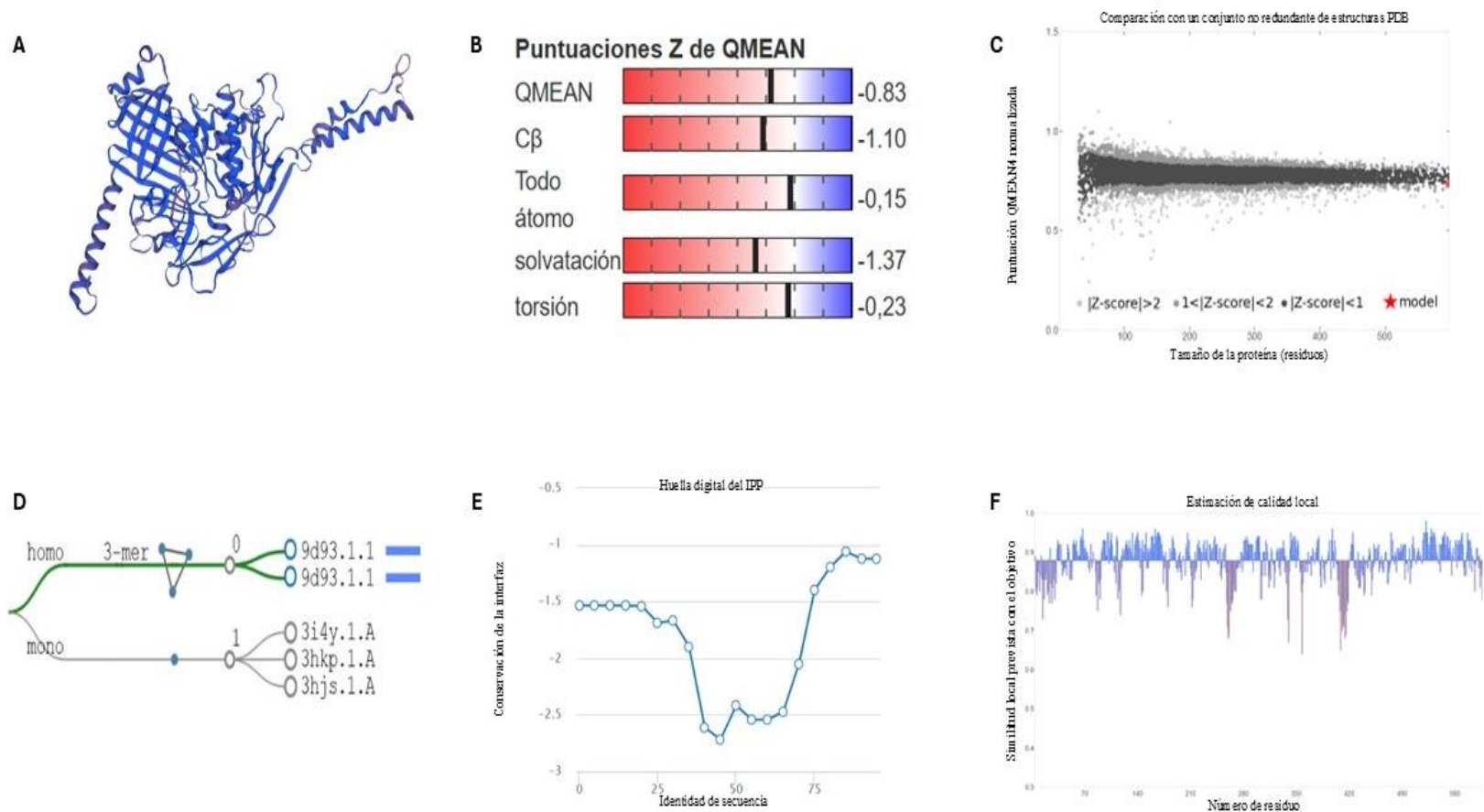
**Figura 6.** Evaluación estructural del micobacteriófago L5 generado en SWISS-MODEL. **(A)** Visualización 3D coloreada por calidad (azul = mayor confiabilidad; rojo = menor). **(B)** Puntuaciones Z de QMEAN (QMEAN global y componentes C $\beta$ , todo-átomo, solvatación y torsión); valores más cercanos a 0 indicaron mayor concordancia con estructuras de referencia. **(C)** Comparación con estructuras del PDB (ubicación del modelo marcada con estrella). **(D)** Plantilla y estado oligomérico. **(E)** Huella digital del IPP (conservación estimada de la interfaz según identidad de secuencia). **(F)** Estimación de calidad local por residuo (QMEANDisCo), donde valores altos indicaron mayor confiabilidad a nivel local.

En la (Figura 6) se presentó el modelado 3D del micobacteriófago L5 generado en el software a partir de la secuencia obtenida de NCBI. En el panel (A) la estructura se visualizó en 3D con una coloración predominante azul en la mayor parte del esqueleto, mientras que los extremos y algunos lazos se representaron con tonalidades rojas/naranjas. En (B) se reportaron las puntuaciones Z de QMEAN, registrándose un QMEAN global de -2.09 y los componentes  $C\beta = -2.31$ , todo-átomo = -1.97, solvatación = -1.41 y torsión = -0.98. En (C) se mostró la comparación con el conjunto no redundante del PDB, donde el modelo se ubicó alrededor de ~200 residuos con una puntuación QMEAN normalizada ~0.65, señalada mediante una estrella roja dentro de la nube de referencia. En (D) se presentó la selección de plantillas y el estado oligomérico reportado, observándose plantillas relacionadas del grupo 9d93.1.x y la asignación del modelo como monómero. En (E) la huella digital del IPP mostró un descenso de la curva en la región de ~30-35% de identidad, seguido de una recuperación progresiva hacia valores menos negativos a partir de ~70%. Finalmente, en (F) la estimación de calidad local por residuo se presentó con predominio de barras azules, con segmentos centrales con valores altos y descensos puntuales (barras rojas) distribuidos a lo largo de la secuencia.



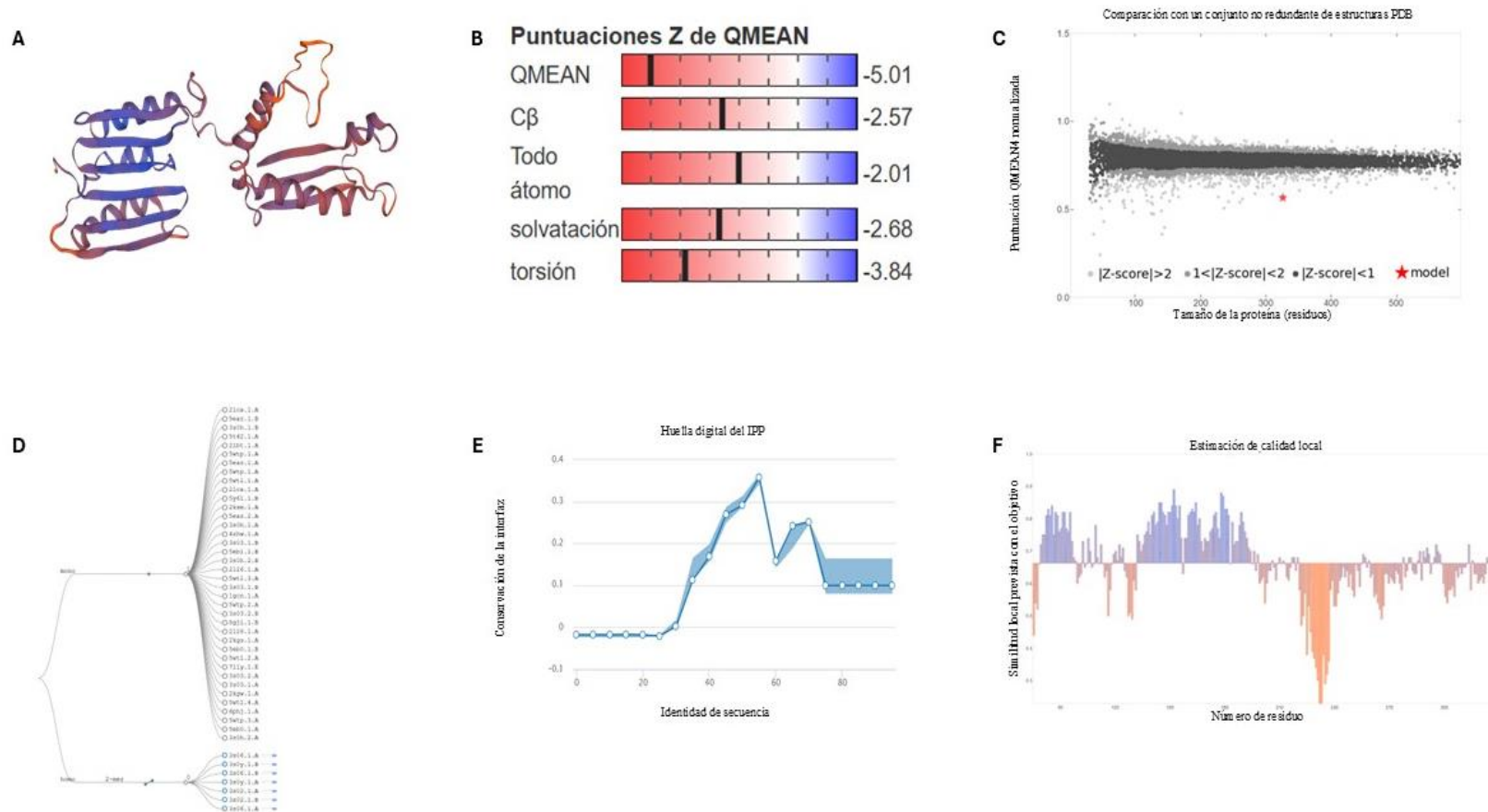
**Figura 7.** Evaluación estructural del micobacteriófago Bxb1 generado en SWISS-MODEL. **(A)** Visualización 3D coloreada por calidad (azul = mayor confiabilidad; rojo = menor). **(B)** Puntuaciones Z de QMEAN (QMEAN global y componentes C $\beta$ , todo-átomo, solvatación y torsión); valores más cercanos a 0 indicaron mayor concordancia con estructuras de referencia. **(C)** Comparación con estructuras del PDB (ubicación del modelo marcada con estrella). **(D)** Plantilla y estado oligomérico. **(E)** Huella digital del IPP (conservación estimada de la interfaz según identidad de secuencia). **(F)** Estimación de calidad local por residuo (QMEANDisCo), donde valores altos indicaron mayor confiabilidad a nivel local.

En la (Figura 7) se presentaron los resultados del modelado 3D del micobacteriófago Bxb1. En el panel (A) la estructura se visualizó en representación tipo cartoon con predominio de tonalidades azules en la mayor parte del esqueleto y presencia de segmentos rojizos concentrados en regiones terminales y algunos bucles. En (B) se reportaron las puntuaciones Z de QMEAN, registrándose un QMEAN global de -1.29 y los componentes  $C\beta = -1.66$ , todo-átomo = -0.75, solvatación = -2.98 y torsión = -0.06. En (C) se mostró la comparación con el conjunto no redundante del PDB, donde el modelo se ubicó alrededor de un tamaño aproximado de ~400 residuos y con un QMEAN normalizado ~0.68, señalado mediante una estrella roja dentro de la nube de referencia. En (D) se presentó la selección de plantillas y la predicción del ensamblaje, donde se listaron múltiples plantillas asociadas y se reportó un ensamblaje hetero-42-mero, con un valor de QSQE = 0.68. En (E) la huella digital del IPP se presentó con valores que oscilaron aproximadamente entre 0 y -0.4 a lo largo del trayecto de identidad de secuencia. Finalmente, en (F) la estimación de calidad local por residuo mostró predominio de barras azules en gran parte del perfil y descensos puntuales por debajo de 0.6 concentrados al inicio y hacia el extremo final de la secuencia.



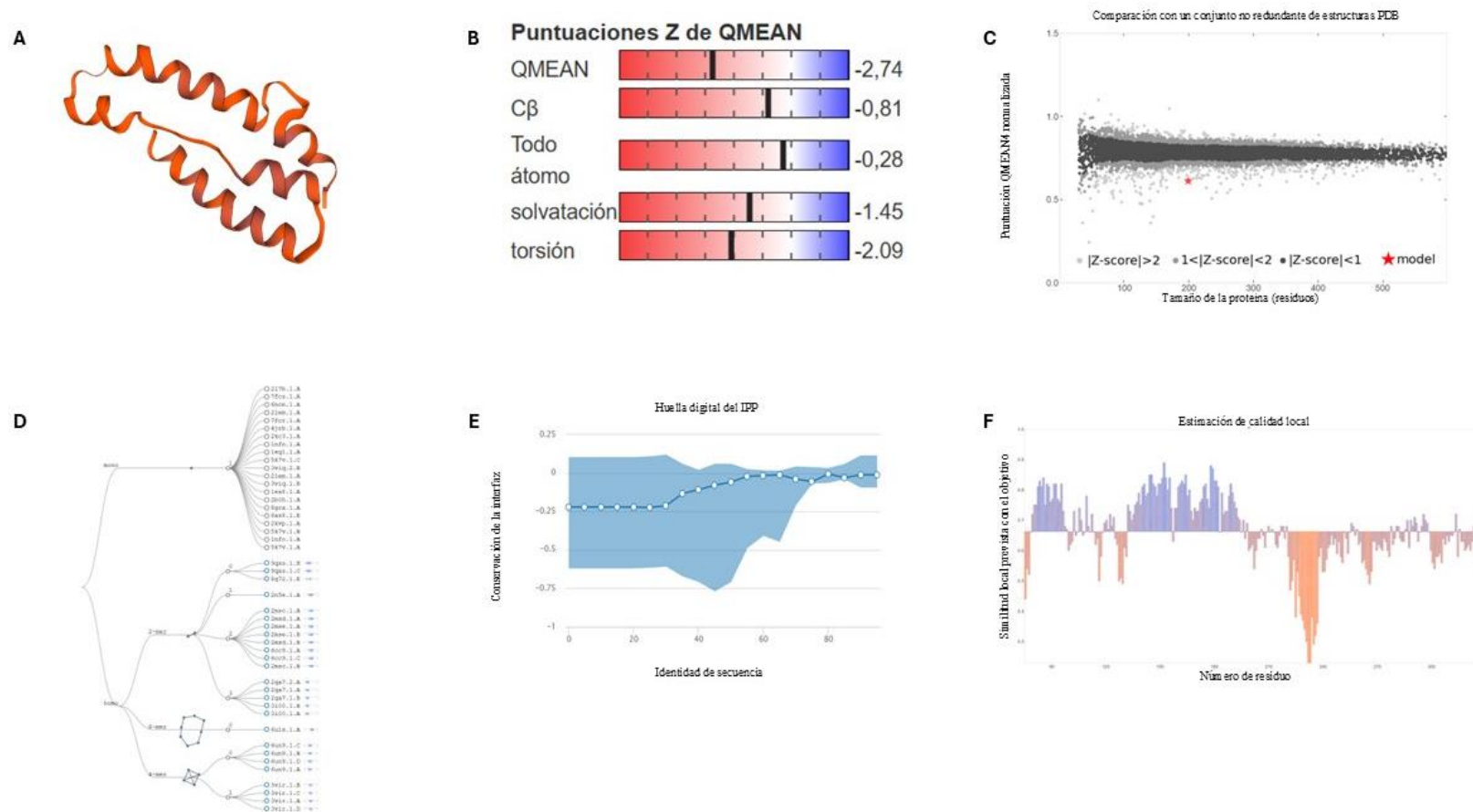
**Figura 8.** Evaluación estructural del micobacteriófago Bxz2 generado en SWISS-MODEL. **(A)** Visualización 3D coloreada por calidad (azul = mayor confiabilidad; rojo = menor). **(B)** Puntuaciones Z de QMEAN (QMEAN global y componentes C $\beta$ , todo-átomo, solvatación y torsión); valores más cercanos a 0 indicaron mayor concordancia con estructuras de referencia. **(C)** Comparación con estructuras del PDB (ubicación del modelo marcada con estrella). **(D)** Plantilla y estado oligomérico. **(E)** Huella digital del IPP (conservación estimada de la interfaz según identidad de secuencia). **(F)** Estimación de calidad local por residuo (QMEANDisCo), donde valores altos indicaron mayor confiabilidad a nivel local.

En la (Figura 8) se presentaron los resultados del modelado 3D del micobacteriófago Bxz2. En el panel (A) la estructura se visualizó en 3D con predominio de coloración azul en la mayor parte del modelo y tramos reducidos con tonalidades más cálidas hacia regiones terminales. En (B) se reportaron las puntuaciones Z de QMEAN, registrándose un QMEAN global de -0.83 y los componentes  $C\beta = -1.10$ , todo-átomo = -0.15, solvatación = -1.37 y torsión = -0.23. En (C) se mostró la comparación con el conjunto no redundante del PDB, donde el modelo se ubicó alrededor de un tamaño aproximado de ~560 residuos con un QMEAN normalizado ~0.75, señalado mediante una estrella roja dentro de la nube de referencia. En (D) se presentó la selección de plantillas y el estado oligomérico reportado, donde se indicó una predicción homotrímero (3-mer) y se observaron plantillas agrupadas en el esquema mostrado. En (E) la huella digital del IPP exhibió un descenso marcado en la región de ~35-60% de identidad, seguido de una tendencia ascendente hacia valores menos negativos a partir de ~75% de identidad. Finalmente, en (F) la estimación de calidad local por residuo mostró predominio de barras azules a lo largo del perfil y descensos puntuales concentrados hacia zonas medias de la secuencia, con caídas adicionales cercanas al tramo aproximado de ~350–430 aa.



**Figura 9.** Evaluación estructural del blanco bacteriano OmpATb generado en SWISS-MODEL. **(A)** Visualización 3D coloreada por calidad (azul = mayor confiabilidad; rojo = menor). **(B)** Puntuaciones Z de QMEAN (QMEAN global y componentes C $\beta$ , todo-átomo, solvatación y torsión); valores más cercanos a 0 indicaron mayor concordancia con estructuras de referencia. **(C)** Comparación con estructuras del PDB (ubicación del modelo marcada con estrella). **(D)** Plantilla y estado oligomérico. **(E)** Huella digital del IPP (conservación estimada de la interfaz según identidad de secuencia). **(F)** Estimación de calidad local por residuo (QMEANDisCo), donde valores altos indicaron mayor confiabilidad a nivel local.

En la (Figura 9) se presentaron los resultados del modelado 3D del blanco bacteriano OmpATb generado en SWISS-MODEL. En el panel (A) la estructura se visualizó en representación tipo cartoon con una distribución de coloración que mostró predominio de tonos azules en regiones del núcleo y presencia de segmentos rojizos/naranjas en bucles y zonas terminales. En (B) se reportaron las puntuaciones Z de QMEAN, registrándose un QMEAN global de -5.01 y los componentes  $C\beta \approx -2.57$ , todo-átomo  $\approx -2.01$ , solvatación  $\approx -2.68$  y torsión  $\approx -3.84$ . En (C) se mostró la comparación con el conjunto no redundante del PDB, donde el modelo se ubicó alrededor de  $\sim 300$  residuos con una puntuación QMEAN normalizada  $\sim 0.6-0.65$ , señalada mediante una estrella roja por debajo de la banda central de referencia. En (D) se presentó la selección de plantillas y el estado oligomérico reportado, donde se listaron múltiples plantillas asociadas bajo un esquema monomérico. En (E) la huella digital del IPP mostró valores cercanos a 0 al inicio, un incremento hasta aproximadamente 0.2-0.35 alrededor de  $\sim 35\%$  de identidad y una posterior estabilización en el intervalo de  $\sim 0.1-0.2$ . Finalmente, en (F) la estimación de calidad local por residuo evidenció tramos con valores altos (barras azules) alternados con descensos marcados (barras naranjas) distribuidos a lo largo de la secuencia, incluyendo caídas más notorias hacia regiones terminales.



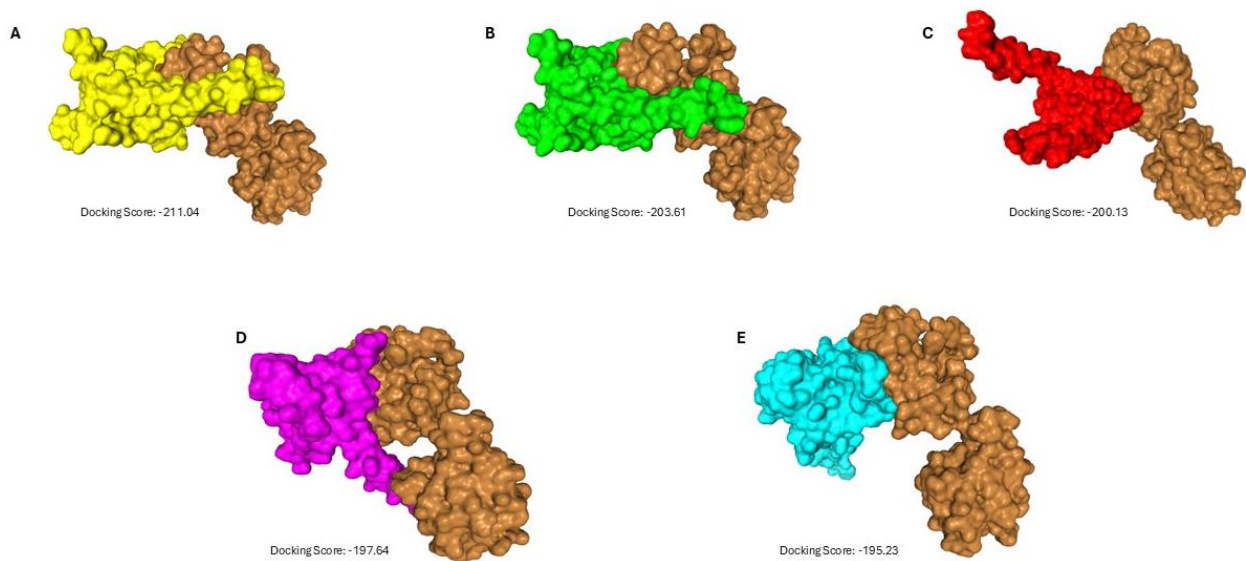
**Figura 10.** Evaluación estructural del blanco bacteriano HBHA generado en SWISS-MODEL. **(A)** Visualización 3D coloreada por calidad (azul = mayor confiabilidad; rojo = menor). **(B)** Puntuaciones Z de QMEAN (QMEAN global y componentes C $\beta$ , todo-átomo, solvatación y torsión); valores más cercanos a 0 indicaron mayor concordancia con estructuras de referencia. **(C)** Comparación con estructuras del PDB (ubicación del modelo marcada con estrella). **(D)** Plantilla y estado oligomérico. **(E)** Huella digital del IPP (conservación estimada de la interfaz según identidad de secuencia). **(F)** Estimación de calidad local por residuo (QMEANDisCo), donde valores altos indicaron mayor confiabilidad a nivel local.

En la (Figura 10) se presentaron los resultados del modelado 3D del blanco bacteriano HBHA generado en SWISS-MODEL. En el panel (A) la estructura se visualizó con predominio de hélices  $\alpha$ , observándose un arreglo helicoidal y una conformación parcial del modelo. En (B) se reportaron las puntuaciones Z de QMEAN, registrándose un QMEAN global de -2.74 y los componentes  $C\beta = -0.81$ , todo-átomo = -0.28, solvatación = -1.45 y torsión = -2.09. En (C) se mostró la comparación con el conjunto no redundante del PDB, donde el modelo se ubicó alrededor de  $\sim 200$  residuos con una puntuación QMEAN normalizada cercana a  $\sim 0.65$ , señalada mediante una estrella roja por debajo de la banda central de referencia. En (D) se presentó la selección de plantillas y el estado oligomérico reportado, donde se listaron múltiples plantillas asociadas y se indicó la asignación del modelo como monómero. En (E) la huella digital del IPP mostró valores levemente negativos a lo largo del trayecto de identidad de secuencia, con una tendencia a aproximarse a 0 hacia los valores de identidad más altos. Finalmente, en (F) la estimación de calidad local por residuo evidenció predominio de valores intermedios (barras naranjas) con descensos marcados en tramos específicos, incluyendo caídas alrededor de  $\sim 100-120$  y hacia el tramo final de la secuencia.

## 4.5. HDOCK

Se realizó el *docking* ligando-receptor con los modelados de SWISS-MODEL. El diseño 3D se dejó en formato de superficie para que se visualice bien la interacción de ambas proteínas. Se utilizó como referencia el top ranking de los 5 mejores *docking* generados.

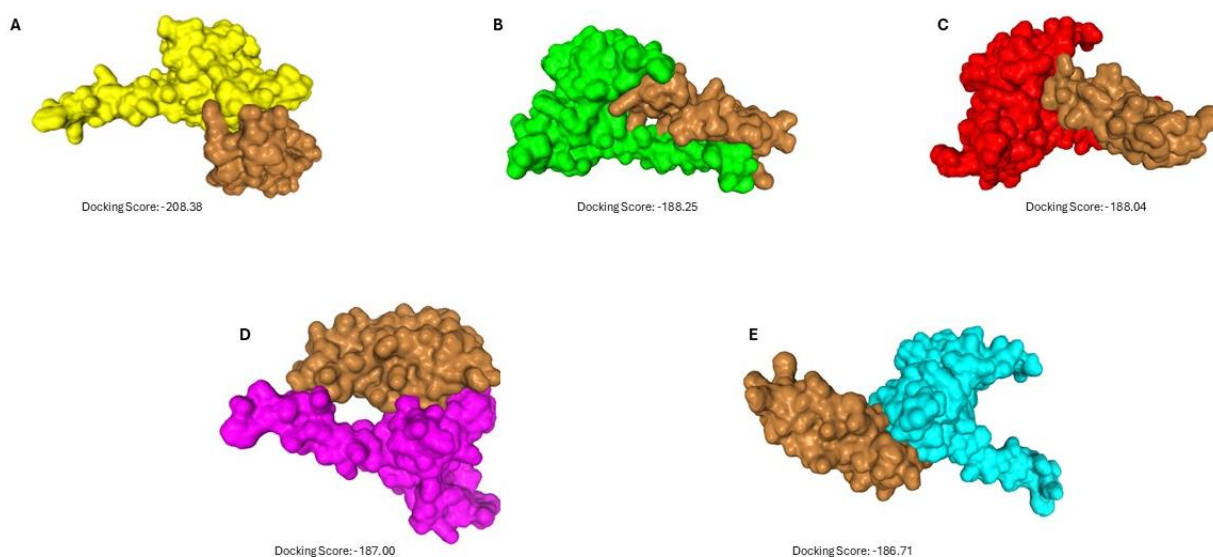
### 4.5.1. *Docking* del micobacteriófago D29



**Figura 11.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica D29 y la proteína micobacteriana OmpATb. Representación de los complejos A–E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -211.04, (B) -203.61, (C) -200.13, (D) -197.64 y (E) -195.23.

En la (Figura 11) se pudo observar el top ranking de los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica D29 y la proteína micobacteriana OmpATb, presentados en representación de superficie. En todos los paneles, el receptor OmpATb se mantuvo con coloración ocre, mientras que el ligando D29 se representó con colores distintos para diferenciar cada modelo: amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal

A correspondió al complejo con el mejor *docking* score (-211.04), indicando la mayor afinidad relativa dentro del conjunto. El literal B representó el segundo mejor modelo (-203.61), con una afinidad relativa inferior al modelo A. El literal C mostró el tercer modelo con *docking* score de -200.13, seguido por el literal D (-197.64). Finalmente, el literal E correspondió al quinto modelo (-195.23), que presentó el valor menos negativo y la menor afinidad relativa del conjunto analizado.

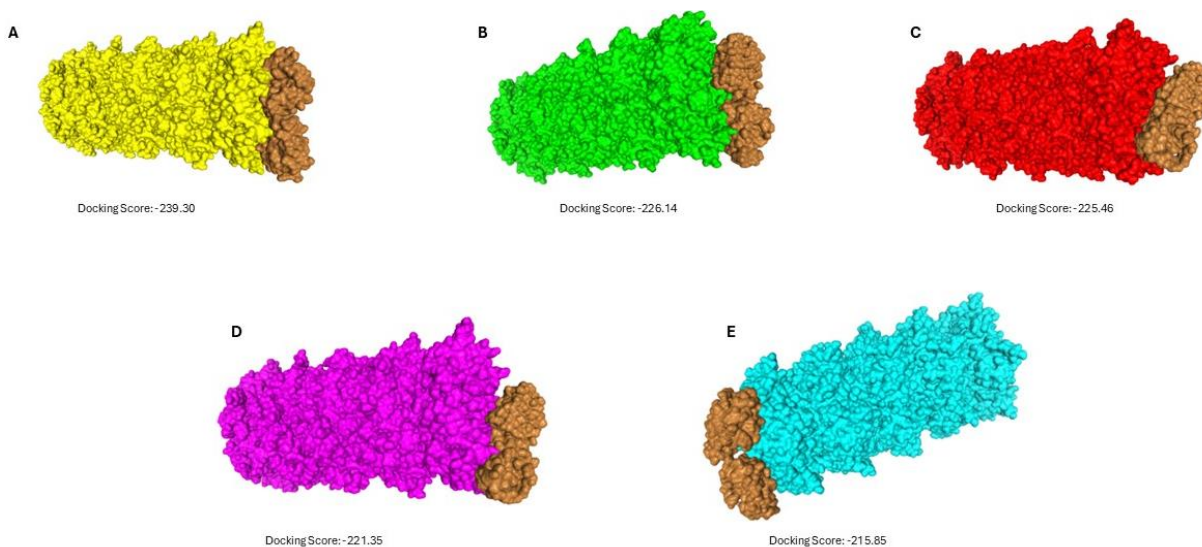


**Figura 12.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica D29 y la proteína micobacteriana HBHA. Representación de los complejos A–E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -208.38, (B) -188.25, (C) -188.04, (D) -187.00 y (E) -186.71.

En la (Figura 12) se observó el top ranking de los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica D29 y la proteína micobacteriana HBHA, presentados en representación de superficie. En todos los paneles, el receptor HBHA se mantuvo con coloración ocre, mientras que el ligando D29 se representó con colores distintos para diferenciar cada modelo:

amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal A correspondió al complejo con el mejor *docking* score (-208.38), indicando la mayor afinidad relativa dentro del conjunto. El literal B representó el segundo mejor modelo (-188.25), seguido por el literal C (-188.04), cuyos valores se mantuvieron muy cercanos entre sí. Posteriormente, el literal D registró un *docking* score de -187.00. Finalmente, el literal E correspondió al quinto modelo (-186.71), que presentó el valor menos negativo y la menor afinidad relativa del conjunto analizado.

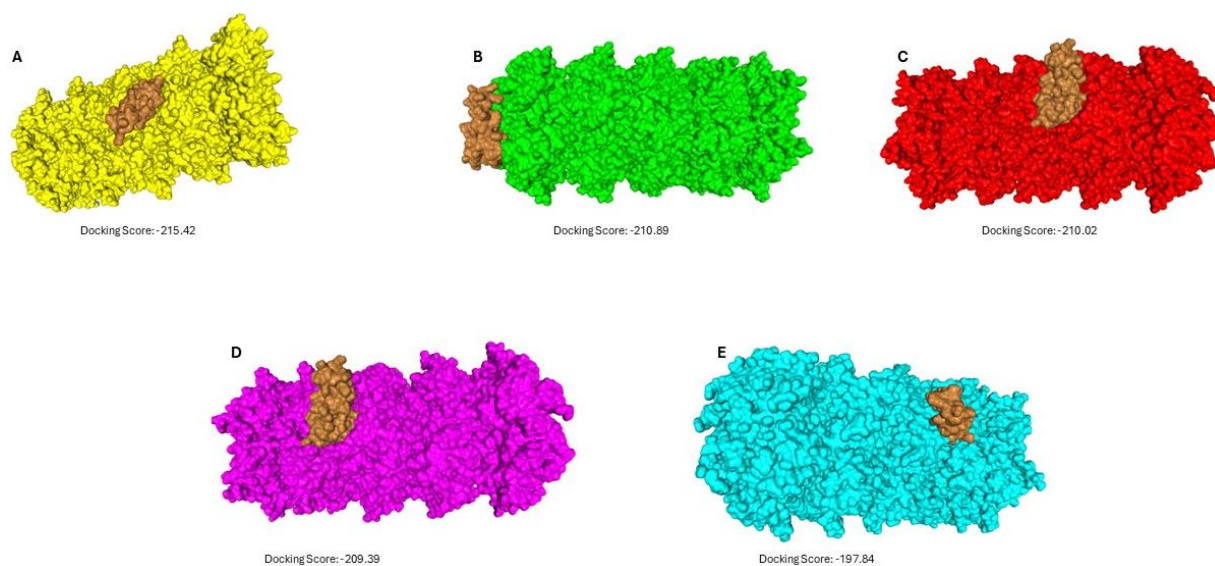
#### 4.5.2. *Docking* del micobacteriófago TM4



**Figura 13.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica TM4 y la proteína micobacteriana OmpATb. Representación de los complejos A–E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -239.30, (B) -226.14 (C) -225.46, (D) -221.35 y (E) -215.85.

En la (Figura 13) se presencié el top ranking de los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica TM4 y la proteína micobacteriana OmpATb, presentados en representación de superficie. En todos los paneles, el receptor OmpATb se mantuvo con coloración ocre, mientras que el ligando TM4 se representó con colores distintos para diferenciar cada modelo: amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal A correspondió al

complejo con el mejor *docking* score (-239.30), indicando la mayor afinidad relativa del conjunto. El literal B representó el segundo mejor modelo (-226.14), seguido por el literal C (-225.46), cuyos valores se mantuvieron cercanos entre sí. Posteriormente, el literal D registró un *docking* score de -221.35. Finalmente, el literal E correspondió al quinto modelo (-215.85), que presentó el valor menos negativo y la menor afinidad relativa del conjunto analizado.

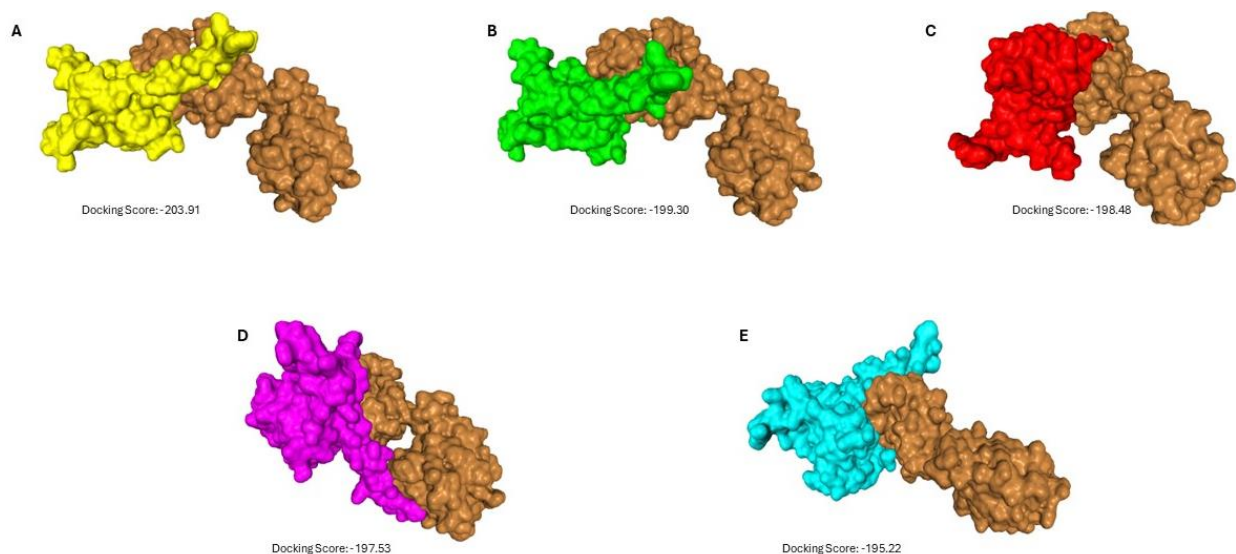


**Figura 14.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica TM4 y la proteína micobacteriana HBHA. Representación de los complejos A–E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -215.42, (B) -210.89 (C) -210.02, (D) -209.39 y (E) -197.84.

En la (Figura 14) se visualizó el top ranking de los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica TM4 y la proteína micobacteriana HBHA, presentados en representación de superficie. En todos los paneles, el receptor HBHA se mantuvo con coloración ocre, mientras que el ligando TM4 se representó con colores distintos para diferenciar cada modelo: amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal A correspondió al complejo con el mejor *docking* score (-215.42), indicando la mayor

afinidad relativa entre TM4 y HBHA dentro del conjunto. El literal B representó el segundo mejor modelo (-210.89), con una afinidad ligeramente inferior al modelo A. El literal C mostró el tercer modelo con *docking* score de -210.02, seguido del literal D (-209.39), cuyos valores se mantuvieron cercanos entre sí. Finalmente, el literal E correspondió al quinto modelo (-197.84), que presentó el valor menos negativo y la menor afinidad relativa del conjunto analizado.

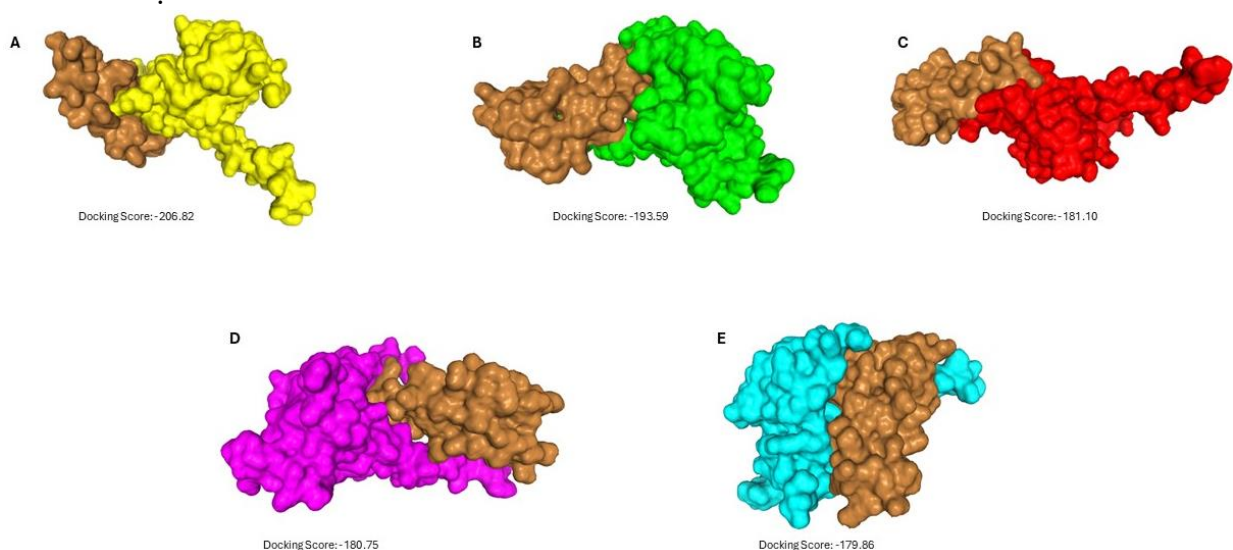
#### 4.5.3. *Docking* del micobacteriófago L5



**Figura 15.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica L5 y la proteína micobacteriana OmpATb. Representación de los complejos A–E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -203.91, (B) -199.30 (C) -198.48, (D) -197.53 y (E) -195.22.

En la (Figura 15) se presentó el top ranking de los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica L5 y la proteína micobacteriana OmpATb, visualizados en representación de superficie. En los cinco paneles, OmpATb se mantuvo con coloración ocre, mientras que el ligando L5 se diferenció por color para identificar cada complejo: amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal A correspondió al

complejo con el mejor *docking* score (-203.91), indicando la mayor afinidad relativa dentro del conjunto analizado. El literal B registró el segundo mejor valor (-199.30), seguido por los literales C (-198.48) y D (-197.53), cuyos puntajes se mantuvieron próximos entre sí. Finalmente, el literal E alcanzó el *docking* score menos negativo (-195.22), correspondiente a la menor afinidad relativa del conjunto. A nivel visual, los complejos mostraron variaciones en la orientación y en la zona de contacto del ligando sobre la superficie del receptor a lo largo de los paneles A–E.

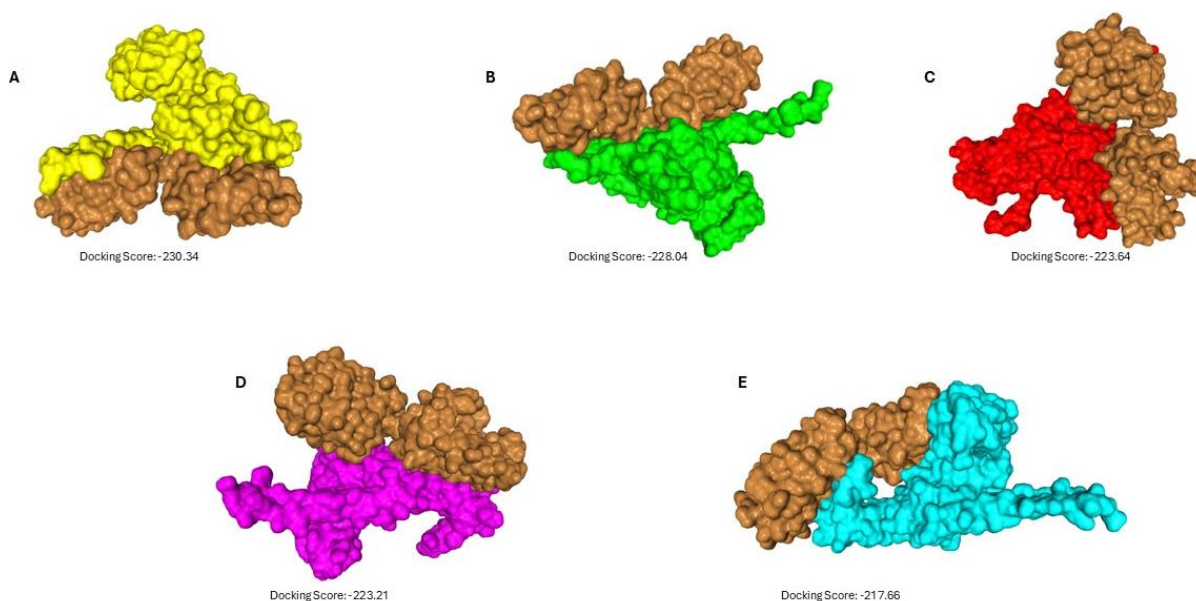


**Figura 16.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica L5 y la proteína micobacteriana HBHA. Representación de los complejos A–E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -206.82, (B) -193.59 (C) -181.10, (D) -180.75 y (E) -179.86.

En la (Figura 16) se registraron los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica L5 y la proteína micobacteriana HBHA, visualizados en representación de superficie. En todos los paneles, el receptor HBHA se mantuvo en coloración ocre, mientras que el ligando L5 se representó con colores diferentes para distinguir cada modelo: amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal A

correspondió al complejo con el *docking* score más favorable (-206.82), indicando la mayor afinidad relativa dentro del conjunto analizado. El literal B presentó el segundo mejor resultado (-193.59). Posteriormente, los literales C (-181.10) y D (-180.75) mostraron valores muy próximos entre sí, y el literal E alcanzó el valor menos negativo (-179.86), correspondiente a la menor afinidad relativa del conjunto. A nivel visual, los complejos mostraron diferencias en la orientación del ligando y en la zona de contacto sobre la superficie del receptor a lo largo de los paneles A-E.

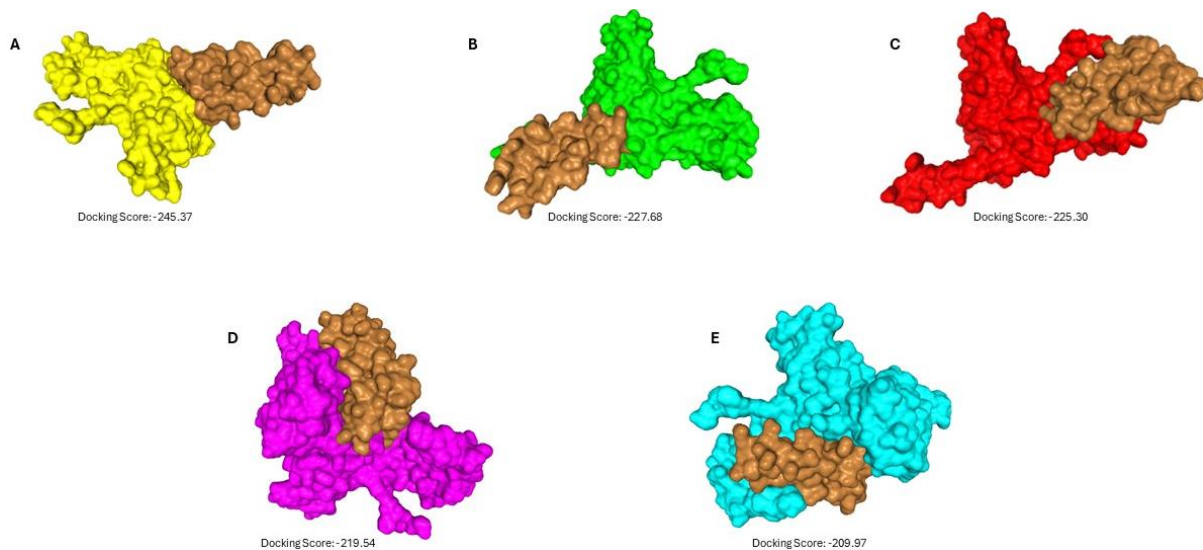
#### 4.5.4. *Docking* del micobacteriófago Bxb1



**Figura 17.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica Bxb1 y la proteína micobacteriana OmpATb. Representación de los complejos A-E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -230.34, (B) -228.04, (C) -223.64, (D) -223.21 y (E) -217.66.

En la (Figura 17) se mostró el top ranking de los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica Bxb1 y la proteína micobacteriana OmpATb, presentados en

representación de superficie. A lo largo de los paneles, el receptor OmpATb se conservó en coloración ocre, mientras que el ligando Bxb1 se distinguió mediante colores diferentes para cada modelo: amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal A correspondió al complejo con el *docking* score más favorable (-230.34), indicando la mayor afinidad relativa dentro del conjunto evaluado, y el literal B representó el segundo mejor modelo (-228.04). Los literales C (-223.64) y D (-223.21) presentaron valores cercanos entre sí, mientras que el literal E registró el valor menos negativo (-217.66), correspondiente a la menor afinidad relativa del conjunto. En términos visuales, los complejos exhibieron diferencias en la orientación del ligando y en la zona de contacto sobre la superficie del receptor entre los paneles A–E.

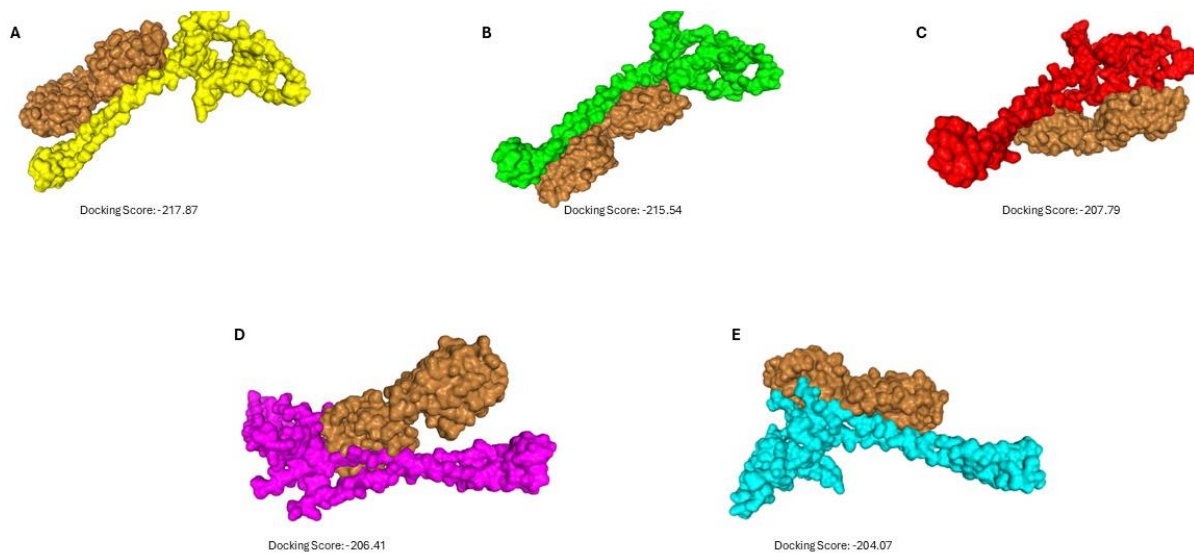


**Figura 18.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica Bxb1 y la proteína micobacteriana HBHA. Representación de los complejos A–E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -245.37, (B) -227.68, (C) -225.30, (D) -219.54 y (E) -209.97.

En la (Figura 18) se reportaron los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica Bxb1 y la proteína micobacteriana HBHA, presentados en

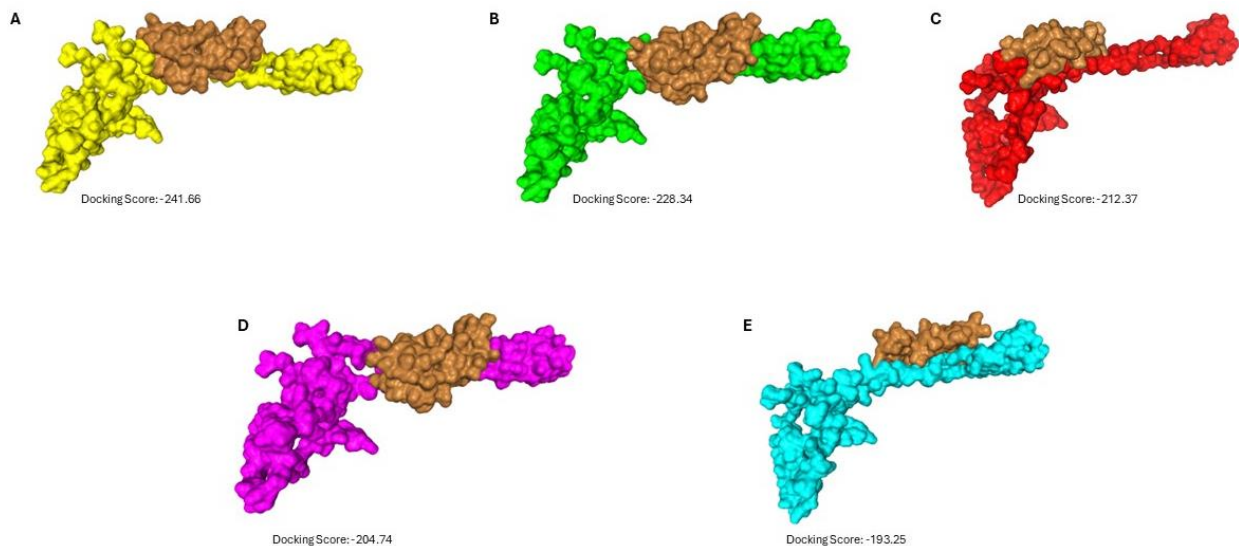
representación de superficie. En todos los paneles, el receptor HBHA se mantuvo con coloración ocre, mientras que el ligando Bxb1 se identificó con colores distintos para cada modelo: amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal A correspondió al complejo con el *docking* score más favorable (-245.37), indicando la mayor afinidad relativa del conjunto analizado, seguido por el literal B (-227.68) y el literal C (-225.30). El literal D registró un *docking* score de -219.54 y, finalmente, el literal E presentó el valor menos negativo (-209.97), asociado a la menor afinidad relativa dentro del top ranking. A nivel visual, los complejos mostraron cambios en la orientación y en la zona de contacto del ligando sobre la superficie del receptor entre los paneles A-E, evidenciando diferentes poses de acoplamiento.

#### 4.5.5. *Docking* del micobacteriófago Bxz2



**Figura 19.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica Bxz2 y la proteína micobacteriana OmpATb. Representación de los complejos A-E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -217.87, (B) -215.54, (C) -207.79, (D) -206.41 y (E) -204.07.

En la (Figura 19) se evidenció el top ranking de los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica Bxz2 y la proteína micobacteriana OmpATb, presentados en representación de superficie. En todos los paneles, el receptor OmpATb se conservó en coloración ocre, mientras que el ligando Bxz2 se representó con colores distintos para identificar cada modelo: amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal A correspondió al complejo con el *docking* score más favorable (-217.87), seguido por el literal B (-215.54), ambos asociados a la mayor afinidad relativa dentro del conjunto. El literal C registró -207.79 y el literal D presentó -206.41, con valores cercanos entre sí; finalmente, el literal E alcanzó el valor menos negativo (-204.07), correspondiente a la menor afinidad relativa del top ranking. A nivel visual, los complejos mostraron variaciones en la orientación del ligando y en la zona de contacto sobre la superficie del receptor entre los paneles A-E, y el modelo D destacó por una disposición del ligando diferente respecto a los demás complejos mostrados.

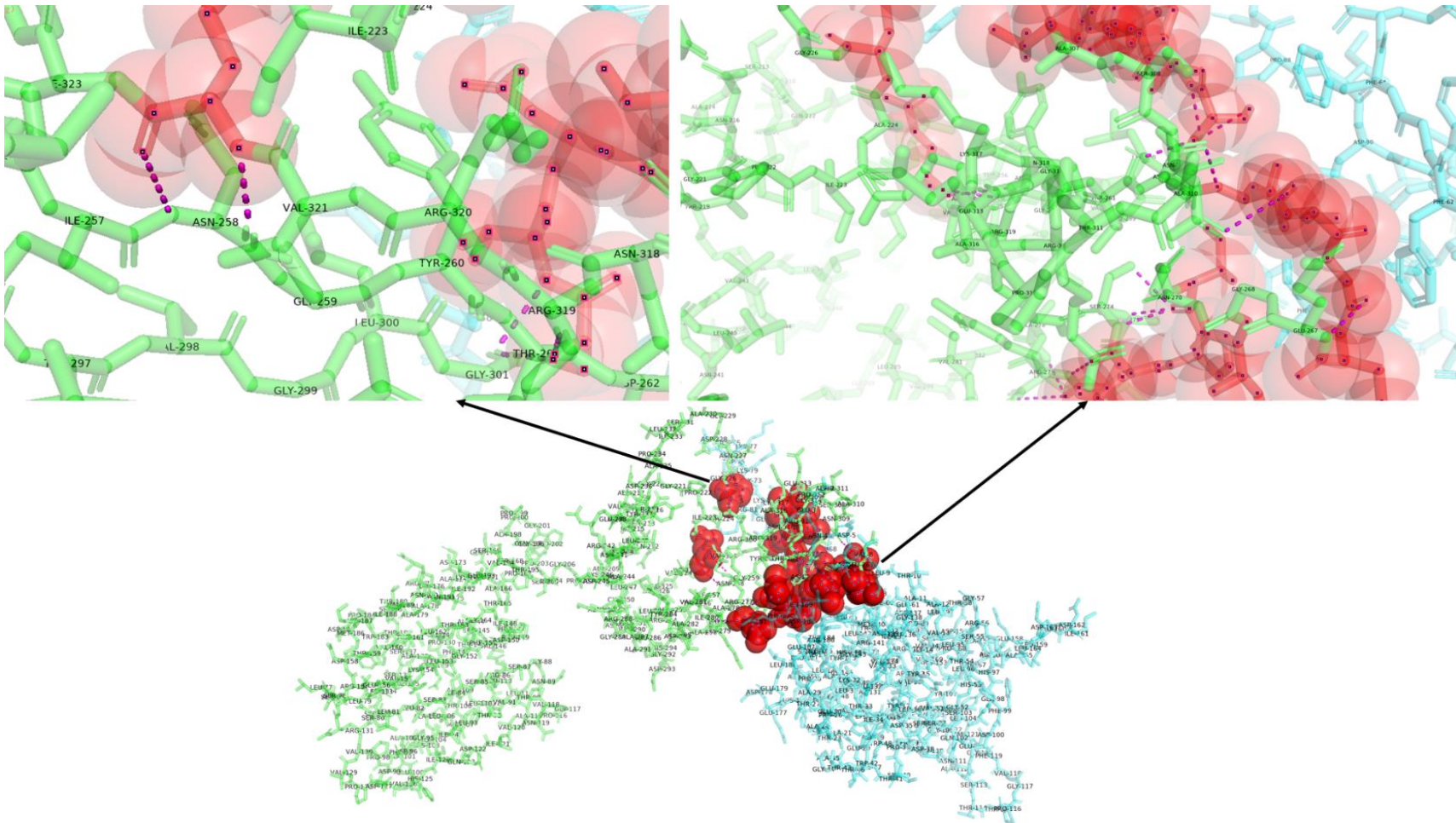


**Figura 20.** Top ranking de los cinco mejores modelos de *docking* entre la proteína fágica Bxz2 y la proteína micobacteriana HBHA. Representación de los complejos A–E con sus respectivos *docking* scores en formato de superficie. *Docking* score: valores más negativos indican un acoplamiento más favorable: (A) -241.66, (B) -228.34, (C) -212.47, (D) -204.74 y (E) -193.25.

En la (Figura 20) se presentó el top ranking de los cinco complejos con mejor puntuación del *docking* entre la proteína fágica Bxz2 y la proteína micobacteriana HBHA, visualizados en representación de superficie. En todos los paneles, el receptor HBHA se mantuvo en coloración ocre, mientras que el ligando Bxz2 se distinguió con colores diferentes para cada modelo: amarillo (A), verde (B), rojo (C), lila (D) y celeste (E). El literal A correspondió al complejo con el *docking* score más favorable (-241.66), asociado a la mayor afinidad relativa dentro del conjunto, seguido por el literal B (-228.34). Los literales C (-212.47) y D (-204.74) se ubicaron en valores intermedios, mientras que el literal E registró el valor menos negativo (-193.25), correspondiente a la menor afinidad relativa del top ranking. A nivel visual, los complejos mostraron diferencias en la orientación del ligando y en la zona de contacto sobre la superficie del receptor a lo largo de los paneles A-E, evidenciando poses de acoplamiento distintas.

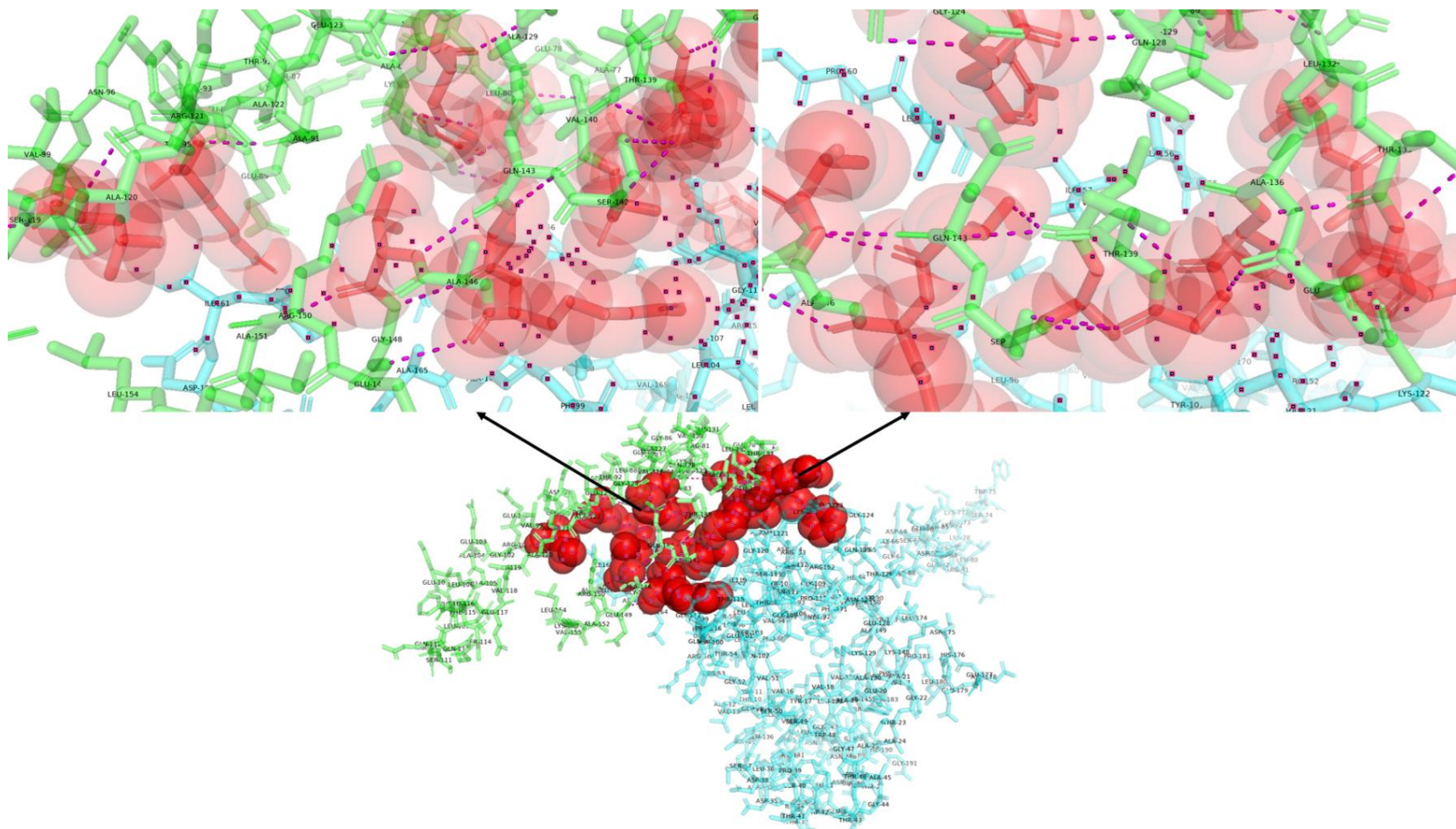
#### 4.6. PyMOL

En PyMOL se aplicó un criterio de visualización uniforme para todos los complejos, con el fin de clasificarlos de manera consistente e identificar con claridad los sitios de unión. Cuando se detectó presencia de moléculas de agua, residuos no deseados o segmentos estructurales innecesarios, estos se eliminaron desde la interfaz para depurar la representación del complejo. Para el análisis de contactos, se priorizaron las interacciones polares dentro de un umbral de 4.0 Å, las cuales se visualizaron como esferas y se colorearon de rojo, facilitando su localización sobre la interfaz de acoplamiento. Con el propósito de evitar confusiones durante la interpretación, se mantuvo una paleta reducida de colores: el ligando se representó en cian y el receptor en verde. Adicionalmente, se verificó la ausencia de estructuras sobrepuestas y la interacción proteína-proteína se mostró en representación de palos. Finalmente, se habilitó la visualización de los residuos presentes en la estructura 3D, lo que permitió identificar los aminoácidos involucrados en la zona de contacto.



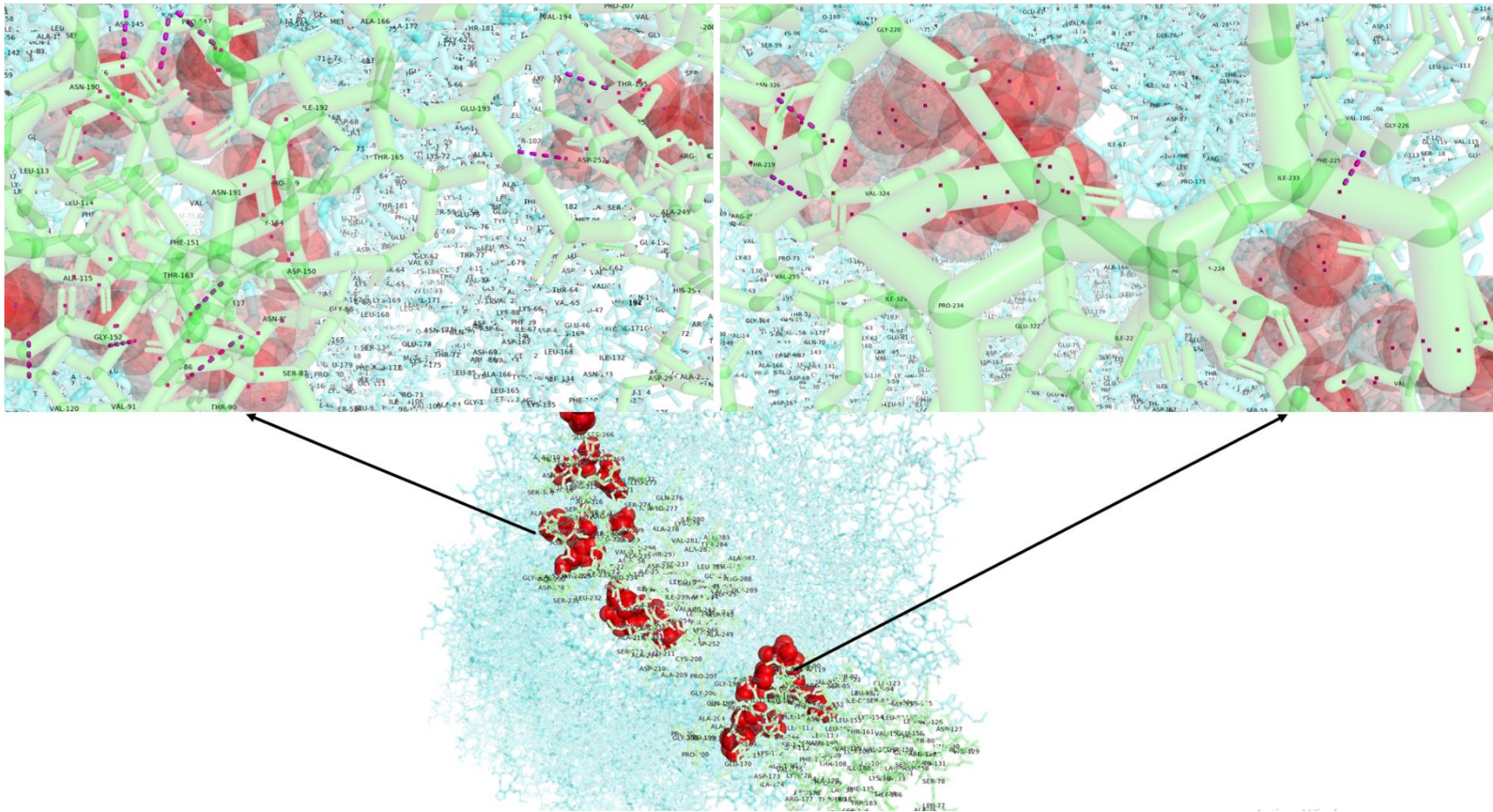
**Figura 21.** Modelado en PyMOL del *docking* D29-OmpATb. El receptor OmpATb (cadena A) se mostró en verde y el ligando D29 (cadena C) en cian, ambos en representación sticks. Los sitios de contacto se resaltaron como esferas rojas (interacciones polares a 4.0 Å), y se incluyeron dos ampliaciones (zoom) de la interfaz con mayor detalle de residuos y enlaces.

En la (Figura 21) se visualizó el complejo D29-OmpATb y se representó la interacción proteína-proteína en modo sticks, con el receptor OmpATb (cadena A) en verde y el ligando D29 (cadena C) en cian. Los sitios de contacto se marcaron como esferas rojas y se registraron enlaces polares a una distancia de 4.0 Å, mostrados como trazos/líneas en tonalidad lilamorado. En la vista general se observó una zona central con mayor densidad de esferas rojas en la interfaz, y en los paneles superiores se presentó un zoom del contacto con esferas en alta transparencia ( $\approx 80\%$ ), lo que permitió distinguir con mayor claridad los residuos implicados. En el receptor, el sitio de unión se ubicó en una hendidura conformada por tres segmentos: A263-A266 (NTGS: Asn-Thr-Gly-Ser), A269-A276 (I-IPL-Q: Ile; Ile-Pro-Leu; Gln) y A302-A306 junto con A322 (SVNPI y Glu: Ser-Val-Asn-Pro-Ile; Glu). En el ligando se observaron residuos en contacto correspondientes a Leu, Phe, Phe, Ser, el motivo KLREIT (Lys-Leu-Arg-Glu-Ile-Thr), Pro y un contacto puntual con Asp. Además, se distinguieron residuos no polares/aromáticos (Leu, Ile, Phe, Trp, Pro) y residuos polares/ionizables (Ser, Gln, Glu, Asp, Arg) ubicados alrededor de la zona de contacto; entre los contactos señalados se apreció el par Glu322 (receptor)-Arg81 (ligando). En el acercamiento derecho, se visualizaron marcadores puntuales oscuros sobre los sticks que señalaron posiciones atómicas/residuos en la interfaz junto con los enlaces polares trazados.



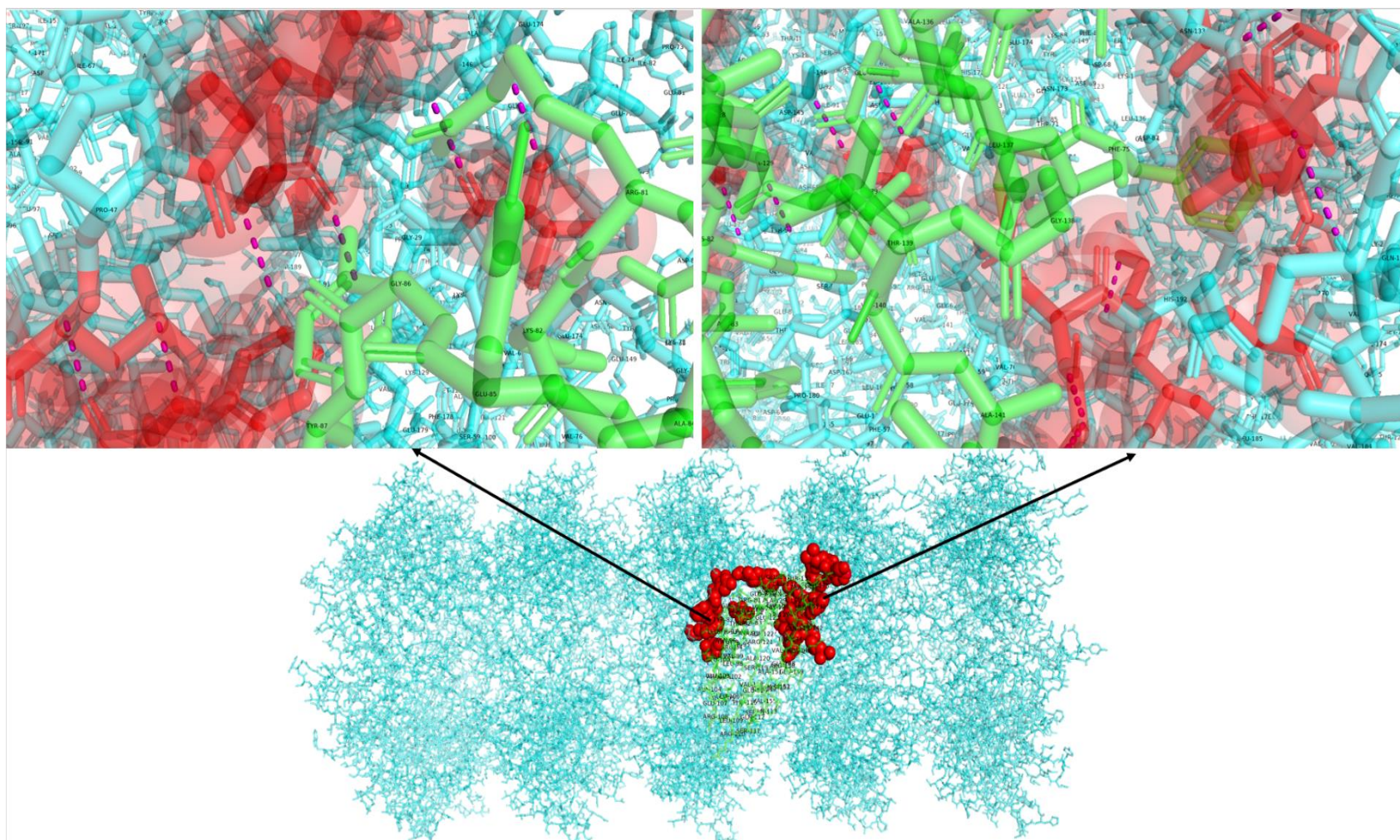
**Figura 22.** Modelado en PyMOL del *docking* D29-HBHA. El receptor HBHA (cadena A) se representó en verde y el ligando D29 (cadena C) en cian, en modo sticks. Las interacciones polares se visualizaron como esferas rojas y enlaces/segmentos en morado (distancia 4.0 Å), incluyendo dos ampliaciones (zoom) de la interfaz.

Se evidenció el complejo D29-HBHA con una interfaz de contacto marcada por una concentración de esferas rojas en la zona central, y en los paneles superiores se mostraron ampliaciones donde se distinguieron con mayor detalle los enlaces polares en tonalidad morado. El receptor HBHA (cadena A) se mantuvo en verde y el ligando D29 (cadena C) en cian, ambos en representación sticks, lo que permitió visualizar los residuos próximos a la interfaz. En HBHA (cadena A) se registraron como parte del sitio de unión los residuos Phe75-Thr76 (FT), Glu79, Arg94, Leu98, Tyr125, Gln134, Leu137-Gly138 (LG), Ala141, Thr144-Arg145 (TR) y Val147. En D29 (cadena C) se observaron en la región de contacto los residuos Phe99, Leu104, Tyr108, Phe119, Val121, Thr123, Arg152-Arg153, Asp155, Ala156, Ile157, Leu159, Pro160 e Ile161. En conjunto, la representación permitió identificar múltiples puntos de interacción en la interfaz, evidenciados por la proximidad entre residuos señalados y la distribución de enlaces polares mostrados en los acercamientos.



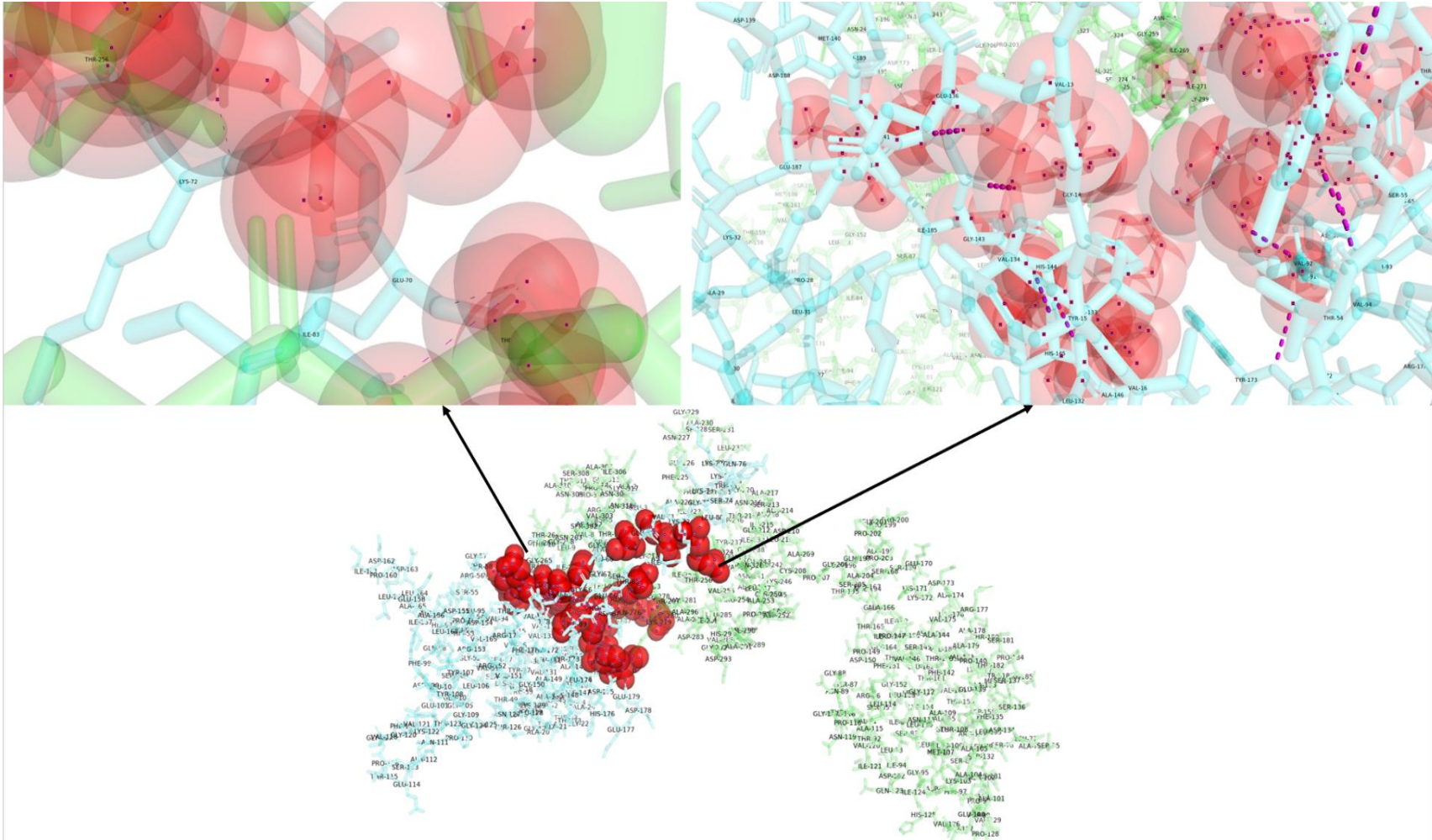
**Figura 23.** Modelado en PyMOL del *docking* TM4-OmpATb. El receptor OmpATb se representó en verde y el ligando TM4 en cian, en modo sticks. Las interacciones polares a 4.0 Å se visualizaron como esferas rojas y enlaces/segmentos en morado, incluyendo dos ampliaciones (zoom) de la interfaz.

Se logró evidenciar el complejo TM4-OmpATb con la interfaz representada en modo sticks, donde OmpATb se mantuvo en verde y TM4 en cian. En la zona de contacto se distinguieron múltiples esferas rojas asociadas a interacciones polares a 4.0 Å, y en los paneles superiores se presentaron dos ampliaciones que permitieron observar con mayor detalle los enlaces resaltados en morado. En el receptor OmpATb se identificaron dos regiones recurrentes dentro del área de contacto: Gly112-Asn119 (Gly-Leu-Leu-Ala-Pro-Gly-Val-Asn) y Asn263-Glu267 (Asn-Thr-Gly-Ser-Glu); adicionalmente, se visualizaron contribuciones cercanas de His171, Ala253-Arg254-Thr256, Asn258, Ile271 y el tramo distal Gly299-Ser302-Val303-Pro305-Val324-Asn326. En el ligando TM4 se observaron residuos y segmentos próximos a la interfaz, incluyendo el motivo Thr-Val-Gly (TVG27-29), el tramo Phe-Ile-Ser-Val-Glu (FISVE57-61) y contactos puntuales asociados a Phe98, Tyr148 y el segmento Lys169-His172-Asn173. En conjunto, la visualización permitió ubicar los residuos señalados en torno a las zonas de contacto y localizar los puntos de interacción indicados por esferas rojas y enlaces en morado dentro de los acercamientos.



**Figura 24.** Modelado en PyMOL del *docking* TM4-HBHA. El receptor HBHA se representó en verde y el ligando TM4 en cian, en modo sticks. Las interacciones polares a 4.0 Å se visualizaron como esferas rojas y enlaces/segmentos resaltados en morado, incluyendo dos ampliaciones (zoom) de la interfaz.

Se presentó el complejo TM4-HBHA visualizado en PyMOL en modo sticks, donde HBHA se mantuvo en verde y TM4 en cian. En la interfaz se registraron múltiples esferas rojas que delimitaron las zonas con interacciones polares a 4.0 Å, y en los paneles superiores se incluyeron dos ampliaciones que permitieron observar con mayor detalle los enlaces resaltados en morado. En el receptor HBHA se identificaron residuos próximos a la zona de contacto agrupados en dos regiones: un tramo N-terminal que incluyó Phe75, Thr76, Glu78-Glu79, Leu80, Arg81, Lys82, Gly86, Tyr87 y Glu89, y una región adicional que incluyó Leu132, Thr133, Gln134, Glu135, Leu137, Ala141, Thr144 y Arg145. En el ligando TM4 se observaron segmentos continuos cercanos a la interfaz, incluyendo Glu112-Ser118 y Leu131-Ser134, además de aportes de tramos distales como Leu40-Asn54 y Leu144-Met152; también se visualizaron residuos señalados en la figura dentro de la zona de contacto, como Trp32, Phe89 y Tyr148, junto con posiciones reportadas en la cadena que quedaron próximas a la región marcada por esferas rojas. Para facilitar la lectura de la interfaz, las esferas se mostraron con transparencia y los enlaces polares se destacaron en morado, lo que permitió ubicar los residuos rotulados en los acercamientos y su proximidad respecto a la zona de interacción.

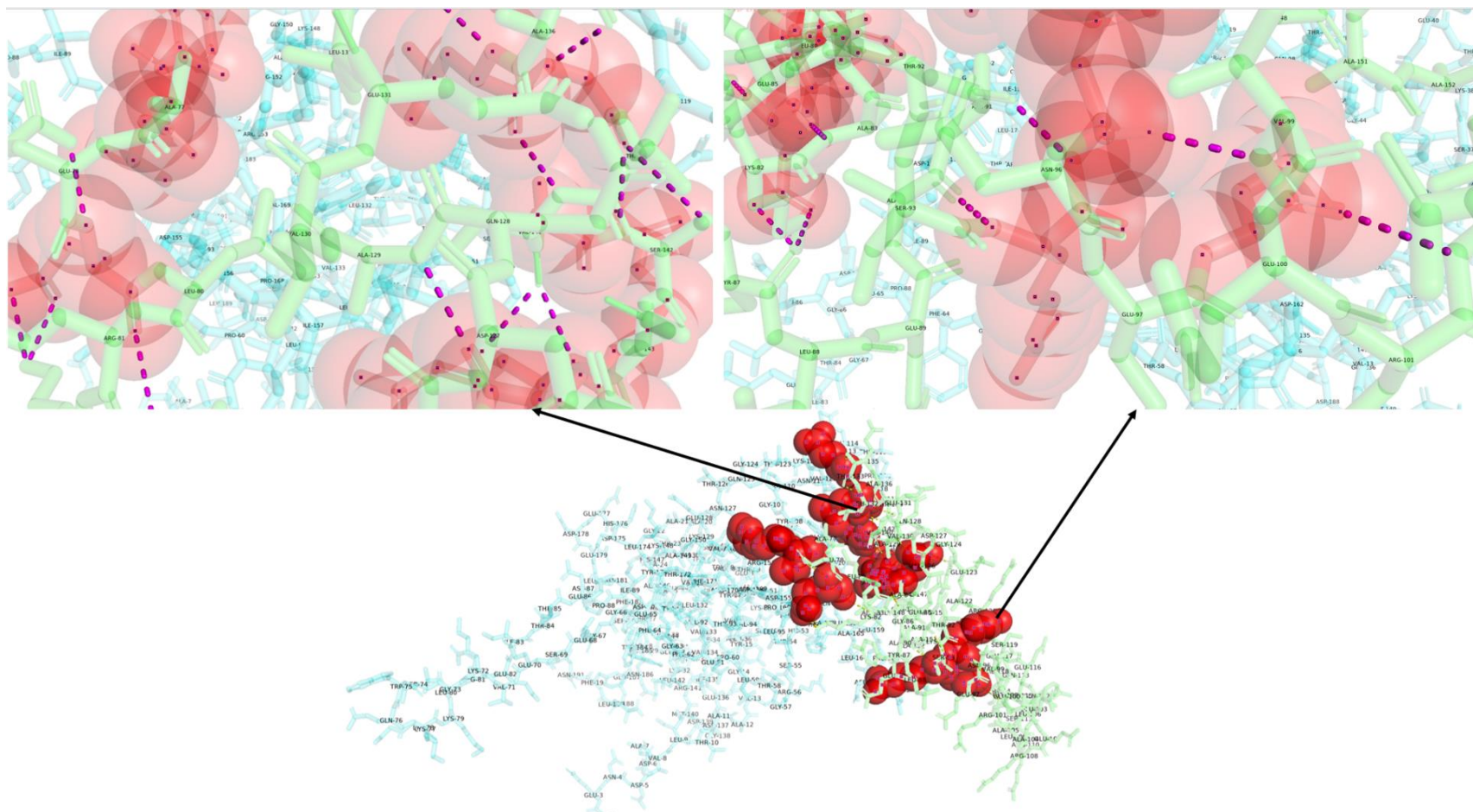


**Figura 25.** Modelado en PyMOL del *docking* L5-OmpATb. El receptor OmpATb se representó en verde y el ligando L5 en cian, en modo sticks. Las interacciones polares a 4.0 Å se visualizaron como esferas rojas y enlaces resaltados en morado, incluyendo dos ampliaciones (zoom) de la interfaz.

Se observó el complejo L5-OmpATb visualizado en PyMOL en modo sticks, donde OmpATb se mantuvo en verde y L5 en cian. La zona de interacción se localizó en un sector definido de la superficie del receptor, delimitado por un conglomerado de esferas rojas que marcaron los contactos polares a 4.0 Å; adicionalmente, las dos ampliaciones superiores permitieron observar con mayor detalle la interfaz y los enlaces resaltados en morado.

En OmpATb (cadena A), los residuos próximos a la región de contacto se agruparon principalmente en dos parches contiguos: (i) un núcleo que incluyó Arg254, Thr256, Tyr260, Asn263, Thr264, Gly265, Ser266, además de la región Ile269-Ile271-Pro272-Leu273-Ala275-Gln276 y el entorno de Lys279-Ile280; y (ii) un segundo tramo que incluyó posiciones cercanas a Val298-Gly301-Asn304, junto con el extremo Val324-Val325-Asn326. En el ligando L5 (cadena C), se visualizaron residuos aromáticos e hidrofóbicos en la zona de contacto, destacando Phe62, Phe64, Phe182, Phe190 y Trp184, en proximidad a residuos del receptor como Tyr260, Leu273 e Ile269. Asimismo, se observaron contactos polares señalados en morado, con participación de residuos del ligando como Glu61, Glu82, Asp90, Ser69, Thr84 y Asn191 frente a residuos del receptor como Arg254, Lys279, Asn263, Ser266 y Thr264, lo que permitió ubicar la región de interacción en los acercamientos mostrados.

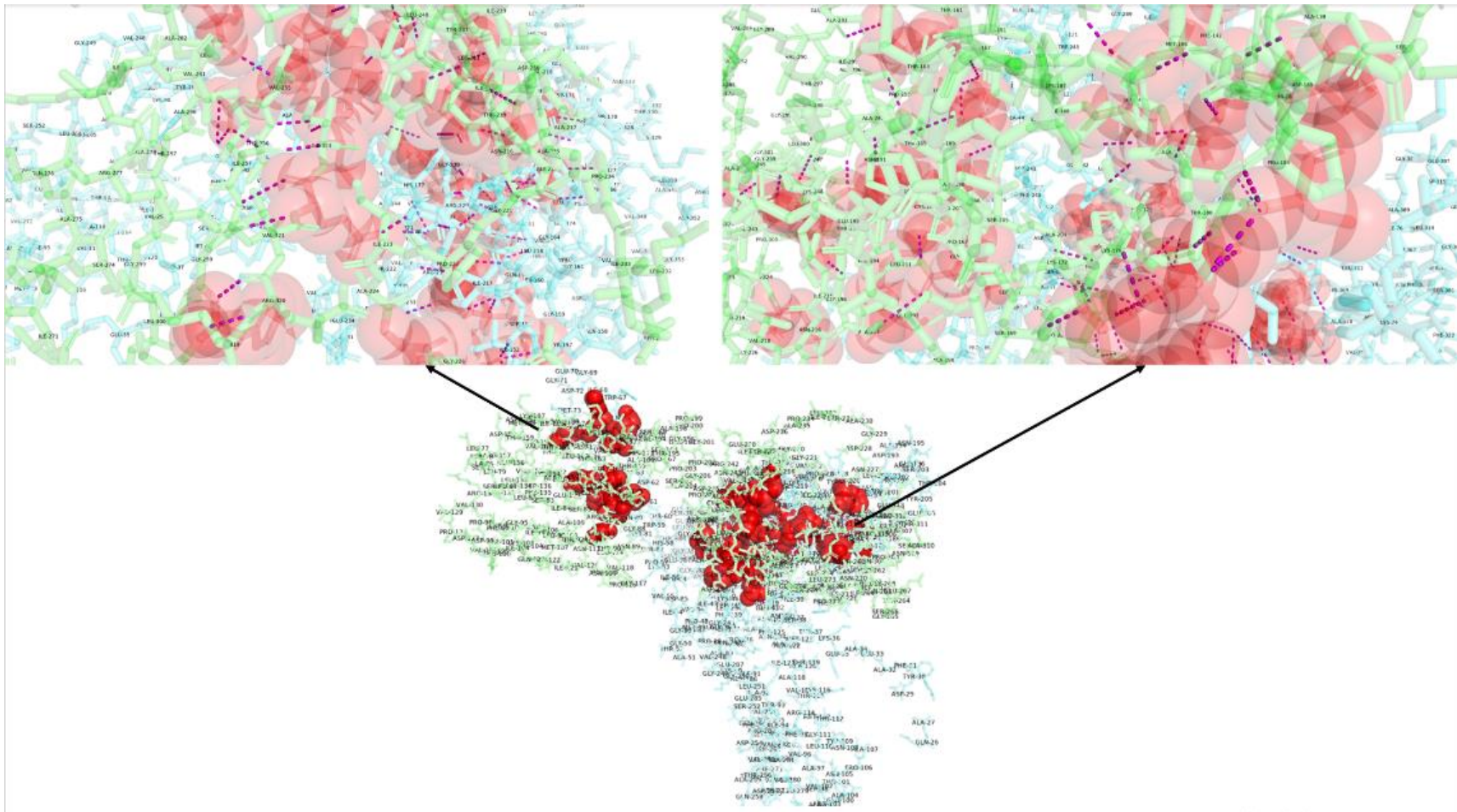
En conjunto, la figura permitió identificar la región de contacto L5-OmpATb mediante el patrón espacial de esferas rojas y la disposición de residuos rotulados en la interfaz.



**Figura 26.** Modelado en PyMOL del *docking* L5-HBHA. Visualización del complejo proteína–proteína en representación *sticks*, donde el ligando L5 se mostró en color cian y el receptor HBHA en color verde. Los posibles puntos de contacto a una distancia  $\leq 4.0$  Å se resaltaron como esferas rojas, y los enlaces polares se representaron en color morado en las ampliaciones superiores.

En la (Figura 26) se presentó el modelado tridimensional del acoplamiento entre la proteína fágica L5 (ligando, color cian) y la proteína micobacteriana HBHA (receptor, color verde). Se delimitó una zona de interacción principal mediante la acumulación de esferas rojas, que correspondieron a contactos a  $\leq 4.0 \text{ \AA}$ , mientras que las ampliaciones superiores evidenciaron una red de enlaces polares (trazado morado) sobre el mismo sector de unión. Asimismo, se mantuvieron visibles las etiquetas de residuos para ubicar con precisión los aminoácidos participantes en la interfaz.

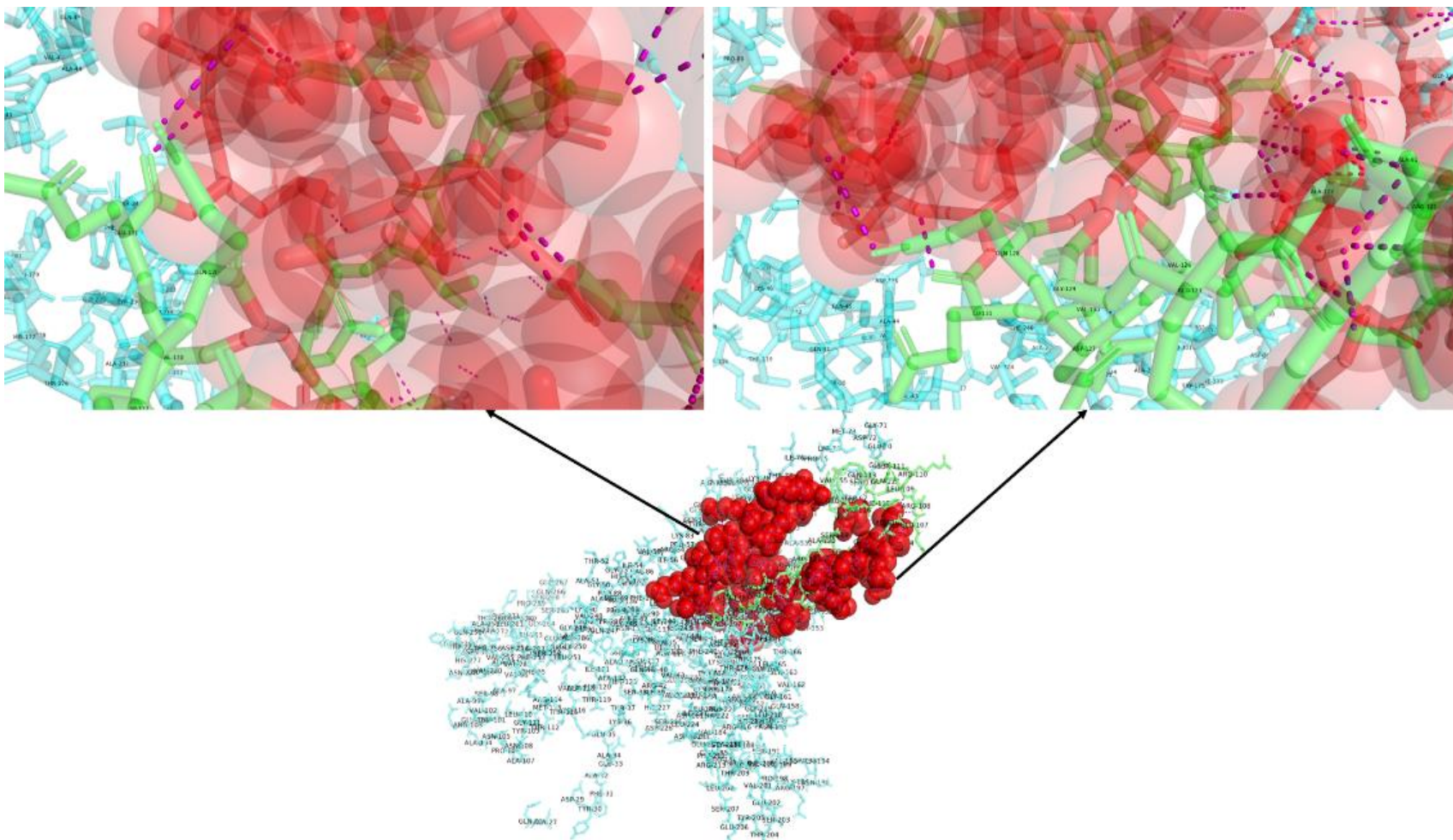
En términos de composición, el sitio de unión del receptor HBHA se concentró en un surco superficial que incluyó residuos reportados en la imagen como Phe75, Thr76, Glu79, Arg81, Lys82, Gly86, Tyr87, Glu89, Leu132, Thr133, Gln134, Glu135, Leu137, y el tramo Ala141-Thr144-Arg145. En ese mismo entorno se reconocieron motivos abreviados en la anotación (p. ej., FT, E, RY, L, Y, Q, LG, TR), los cuales integraron aportes hidrofóbico-aromáticos (Phe/Tyr/Leu/Gly) junto con puntos polares o cargados (Glu/Gln/Thr/Arg). En conjunto, la huella de contacto quedó centrada hacia la región media-C terminal de HBHA, con participación destacada del segmento Ala141-Arg145, consistente con la densidad de contactos marcada en la superficie de la interfaz.



**Figura 27.** Modelado en PyMOL del *docking* Bxb1-OmpATb. Complejo proteína-proteína visualizado en representación *sticks*, donde el ligando Bxb1 se mostró en color cian y el receptor OmpATb en color verde. Los contactos a  $\leq 4.0$  Å se resaltaron como esferas rojas y las interacciones polares se representaron con trazos morados en las ampliaciones.

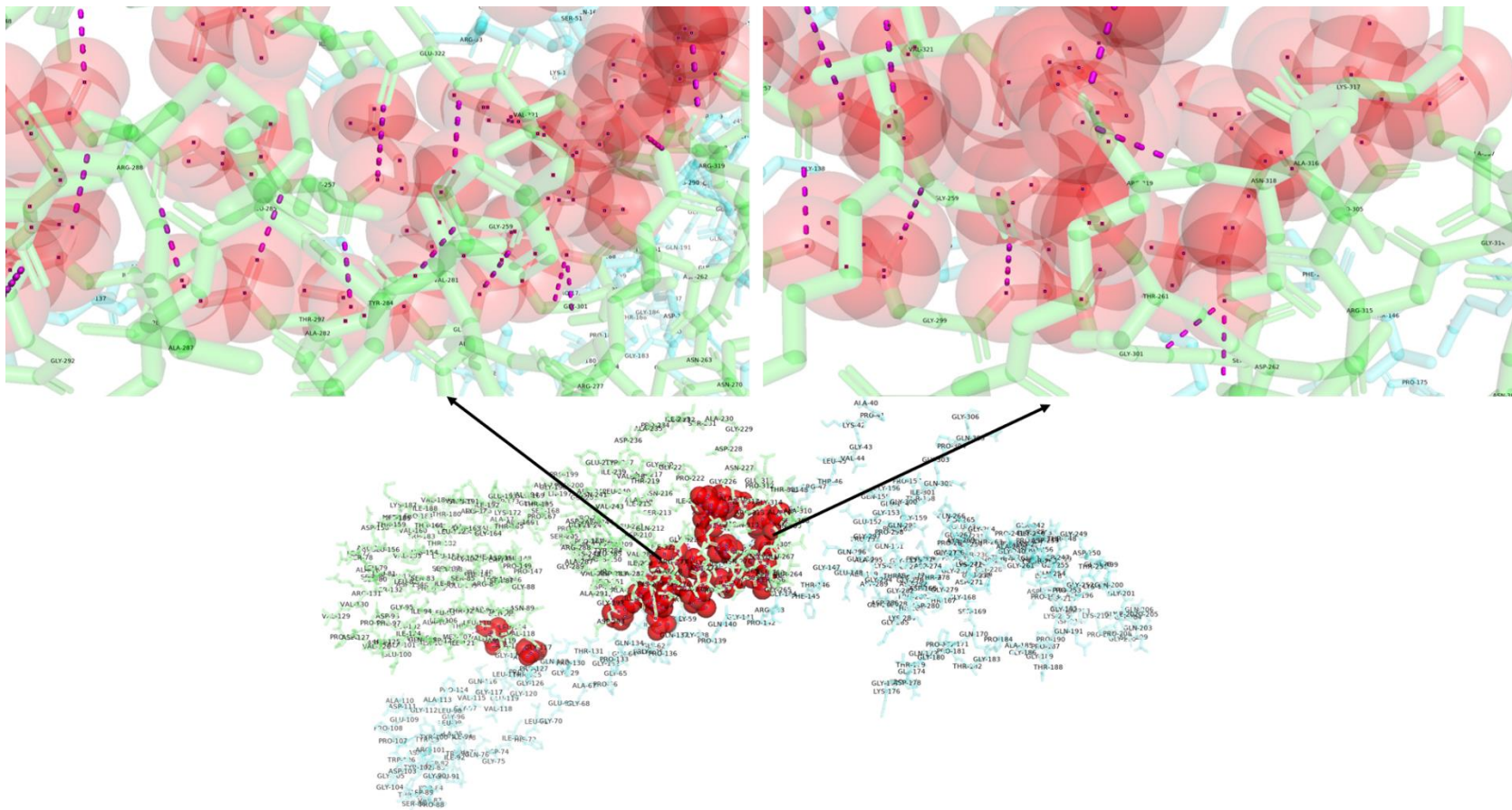
En la (Figura 27) se presentó el modelado del acoplamiento entre la proteína fágica Bxb1 (ligando, color cian) y el blanco bacteriano OmpATb (receptor, color verde). La interfaz de unión se delimitó mediante la distribución de esferas rojas (contactos a  $\leq 4.0 \text{ \AA}$ ), las cuales se concentraron en dos zonas principales de la superficie del receptor, sugiriendo un patrón de interacción no puntual sino distribuido en parches cercanos. En paralelo, los residuos de ambas proteínas se mantuvieron etiquetados sobre el complejo para ubicar con precisión los aminoácidos involucrados en el reconocimiento.

A nivel químico, la región de contacto integró un núcleo hidrofóbico/aromático dominado por residuos del receptor (destacando Phe, Tyr, Val y Pro) que resultaron complementarios con residuos del ligando (Phe, Tyr, Val, Leu y Pro), favoreciendo el empaquetamiento de la interfaz. En los bordes del núcleo, se identificó un anillo polar y potencialmente ionizable (p. ej., Arg, Glu, His, Ser, Gln, Asp en el receptor y Thr/Ser/Asn/Asp/Lys en el ligando), lo que sugirió estabilización adicional mediante puentes de hidrógeno e interacciones electrostáticas. Esto se respaldó por las ampliaciones superiores, donde las líneas moradas evidenciaron múltiples contactos polares dentro del umbral de  $4.0 \text{ \AA}$ . En conjunto, el complejo Bxb1-OmpATb mostró una interfaz mixta (hidrofóbica + polar) coherente con un acoplamiento estable y con alta densidad de contactos en comparación con otros modelos



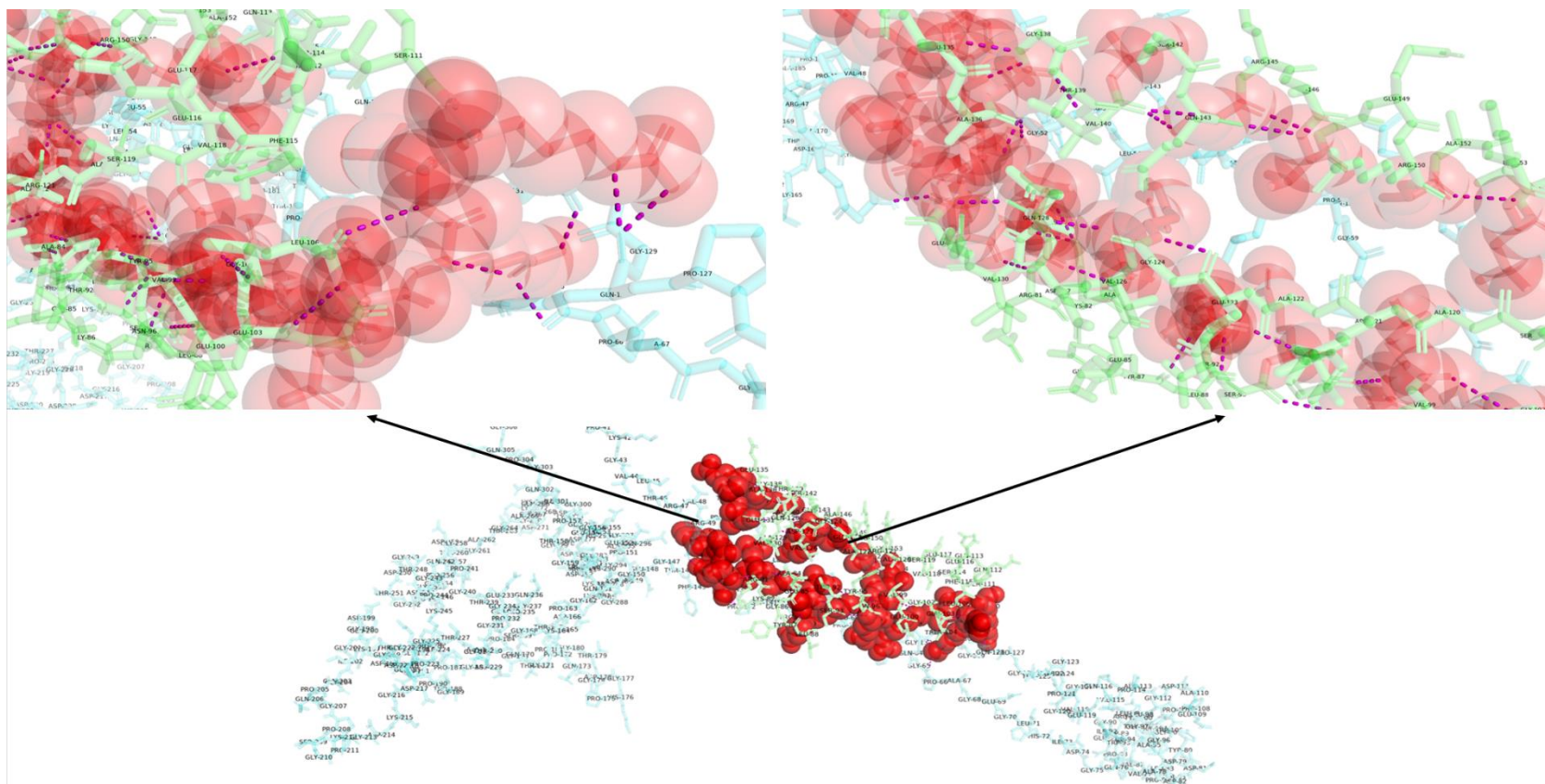
**Figura 28.** Modelado en PyMOL del *docking* Bxb1-HBHA. Representación del complejo proteína–proteína con el ligando Bxb1 en color cian y el receptor HBHA en color verde. Los sitios de unión se resaltaron como esferas rojas (contactos a 4.0 Å) y las interacciones polares se marcaron en color magenta. Las vistas superiores muestran ampliaciones del sitio de acoplamiento.

En la (Figura 28) se presentó el acoplamiento molecular entre la proteína fágica Bxb1 y el blanco bacteriano HBHA, visualizado en PyMOL con Bxb1 en cian y HBHA en verde. Los sitios de unión se delimitaron como el conjunto de residuos ubicados a  $\leq 4.0$  Å entre ambas cadenas, lo cual se representó mediante esferas rojas concentradas en una región específica de la interfaz, evidenciando un encaje continuo entre ligando y receptor. Además, se destacó una red de contactos polares (trazados en magenta) que reforzó la estabilidad del complejo, principalmente por complementariedad electrostática entre residuos cargados (Lys/Arg frente a Glu/Asp), mientras que el núcleo de la unión se estabilizó por aportes hidrofóbicos y aromáticos (p. ej., Val/Leu/Ile y Tyr). Los paneles ampliados permitieron ubicar con mayor precisión los residuos implicados y confirmaron que la interacción se concentró en una hendidura superficial de HBHA, coherente con la región marcada por la mayor densidad de contactos a la distancia de corte establecida.



**Figura 29.** Modelado en PyMOL del *docking* Bxz2-OmpATb. El ligando Bxz2 se representó en cian y el receptor OmpATb en verde; las esferas rojas delimitaron el vecindario de contacto ( $\leq 4.0$  Å) y las líneas magenta indicaron interacciones polares. En este análisis, un *docking* score más negativo se interpretó como mayor afinidad/estabilidad del complejo.

En la (Figura 29) se evidenció el modelado tridimensional del *docking* entre el micobacteriófago Bxz2 y el blanco bacteriano OmpATb, presentado en configuración sticks. El ligando se representó en color cian y el receptor en color verde; además, los sitios de unión se delimitaron con esferas rojas correspondientes a contactos dentro de 4.0 Å, mientras que las interacciones polares se visualizaron mediante líneas punteadas magenta. A partir de la distribución de esferas y del agrupamiento de contactos, se registró que el acoplamiento se concentró en una región específica del receptor, donde se identificó una franja hidrofóbica central dominada por residuos Phe, Leu, Ile, Val, Tyr y Ala, compatible con estabilización por contactos de Van der Waals. En los bordes del mismo parche, se distinguieron residuos polares/ionizables como Asn, Thr, His y Arg, asociados a la red de enlaces marcada en magenta, lo que sugirió la contribución de puentes de hidrógeno y posibles interacciones electrostáticas que reforzaron el anclaje del ligando sobre la superficie de OmpATb.



**Figura 30.** Modelado en PyMOL del *docking* Bxz2-HBHA. El ligando Bxz2 se representó en cian y el receptor HBHA en verde; las esferas rojas delimitaron el vecindario de contacto ( $\leq 4.0$  Å) y las líneas magenta señalaron interacciones polares. En este análisis, un *docking* score más negativo se interpretó como mayor afinidad/estabilidad del complejo.

En la (Figura 30) se presentó la visualización tridimensional del complejo Bxz2-HBHA, en la que el ligando se distinguió en cian y el receptor en verde, manteniendo la misma codificación empleada en los modelos previos. Se evidenció un parche de contacto continuo en la interfaz, marcado por la concentración de esferas rojas (vecindario de interacción  $\leq 4.0$  Å), mientras que las líneas magenta permitieron reconocer una red de contactos polares localizada en torno a la zona central del acoplamiento. Además, la transparencia aplicada en los acercamientos facilitó identificar la participación de residuos y motivos de ambas cadenas en el reconocimiento molecular, sugiriendo una complementariedad electrostática asociada a la presencia de segmentos con cargas opuestas y, a la vez, un sellado estructural por empaquetamiento de regiones apolares. En conjunto, la distribución de contactos observada respaldó que la unión Bxz2-HBHA se organizó como una interfaz extensa y coherente con el patrón esperado para interacciones proteína-proteína, permitiendo ubicar con claridad el sitio de unión para su interpretación posterior.

#### 4.7. Discusión

La evidencia reciente sugiere que el interés por estrategias complementarias frente a *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina se ha intensificado, en parte porque las alternativas basadas en bacteriófagos permiten explorar tanto aplicaciones terapéuticas, diagnósticas y de biología molecular. En ese sentido, los resultados obtenidos en este trabajo se alinearon con revisiones que describen a los micobacteriófagos como herramientas versátiles, cuya utilidad depende de su caracterización, del hospedero y del objetivo de aplicación (p. ej., lisis, entrega genética o fagos reporteros) (Bonacorsi et al., 2024). De hecho, también se ha señalado que la expansión del conocimiento genómico y funcional de estos fagos ha permitido pasar de colecciones descriptivas a enfoques más aplicados, particularmente en infecciones tuberculosas y no tuberculosas (Druszczynska, 2025).

En este sentido, los resultados obtenidos cobran mayor coherencia si consideramos que los micobacteriófagos no son un grupo uniforme, sino un conjunto vasto y caracterizado por su quimerismo genético. Esta condición explica por qué, incluso entre fagos del mismo clúster, existen diferencias drásticas en cómo reconocen a la bacteria y ejecutan sus módulos de infección (Hatfull, 2014). En consecuencia, la inclusión de fagos como D29, TM4, L5, Bxb1 y Bxz2 resulta lógica si se considera que su potencial terapéutico está estrechamente ligado a su arquitectura modular y estilo de vida (lítico o temperado). Esta distinción es fundamental en la literatura técnica para predecir el éxito de las aplicaciones contra micobacterias patógenas (Hatfull, 2022).

Desde una perspectiva genómica, la selección de estos micobacteriófagos se sustenta en análisis comparativos que revelan una complejidad subyacente, el hecho de compartir un

hospedero de aislamiento común, como *Mycobacterium smegmatis*, no garantiza uniformidad funcional. Por el contrario, existen variaciones críticas en la arquitectura de los subclústeres que derivan en diferencias fenotípicas a nivel de proteínas estructurales, sistemas reguladores y enzimas determinantes para el ciclo de vida viral (Hatfull et al., 2010). Bajo esta misma lógica, la priorización de fagos 'clásicos' y ampliamente caracterizados no es accidental, sino que responde a la robustez de sus datos genómicos y a su consolidación como plataformas experimentales de referencia. Esta trayectoria previa no solo valida su uso en la literatura actual, sino que resulta fundamental para garantizar la reproducibilidad y la precisión de las comparaciones *in silico* realizadas en este estudio (Hosseiniporgham et al., 2022).

En lo que respecta al micobacteriófago D29, los hallazgos de este estudio se alinean con su consolidación como un candidato lítico de alto valor terapéutico. La literatura reciente corrobora esta observación, aportando evidencia sobre su capacidad bactericida y su eficacia en la reducción de la carga bacilar tanto en ensayos *in vitro* como en modelos experimentales complejos, lo que valida su inclusión en protocolos de evaluación frente a micobacterias de importancia clínica (Yang et al., 2024). Esta aptitud biológica se ve potenciada, además, por avances en el área de la nanotecnología farmacéutica; investigaciones actuales han explorado el uso de sistemas de entrega, tales como liposomas, para encapsular micobacteriófagos. Dicha estrategia no solo optimiza la estabilidad del virión en matrices biológicas hostiles, sino que resulta determinante al analizar la factibilidad traslacional de D29 desde el laboratorio hacia aplicaciones clínicas concretas (Avdeev et al., 2025).

Bajo una perspectiva complementaria, el creciente interés en estrategias de administración no convencionales particularmente la vía respiratoria obliga a ampliar la interpretación de la 'plausibilidad de reconocimiento' entre proteínas de unión y dianas

superficiales. Esta interacción no debe entenderse de forma aislada, ya que la eficacia terapéutica final está supeditada a la estabilidad del virión, su cinética de liberación y el contacto efectivo con *Mycobacterium tuberculosis* dentro del complejo microambiente pulmonar. En este sentido, el desarrollo de formulaciones inhalables y su reciente validación preclínica subrayan la urgencia de integrar el análisis estructural con criterios farmacotecnológicos avanzados para garantizar la viabilidad del tratamiento (Southard et al., 2025). Paralelamente, el estudio de la funcionalidad fágica no se agota en la capacidad lítica; se ha demostrado que ciertos genes de micobacteriófagos ejercen efectos citotóxicos directos al expresarse en el hospedero, lo que revela la existencia de determinantes moleculares adicionales que modulan el impacto biológico neto. Tales hallazgos resultan fundamentales para el diseño de nuevas herramientas biotecnológicas derivadas de fagos que trasciendan el uso del virus completo (Ko et al., 2020).

La caracterización genómica de TM4 y la descripción de su organización funcional ofrecen el contexto necesario para descifrar la diversidad de proteínas virales implicadas en la adhesión y el control del ciclo replicativo. Estos elementos estructurales son determinantes en la compatibilidad del fago con distintos blancos superficiales de la micobacteria (Ford et al., 1998). A partir de este precepto, la capacidad de expandir el rango de hospedero de TM4 mediante modificaciones genéticas puntuales confirma que las proteínas de reconocimiento y entrada actúan como factores críticos de éxito. Tal fenómeno justifica el énfasis de este estudio en el modelado y contraste de las proteínas de unión para predecir la eficacia de la infección (Piuri et al., 2009).

La relevancia del micobacteriófago Bxb1 trasciende su capacidad infectiva, situándose como un modelo de estudio fundamental debido a la precisión de su maquinaria

de integración. El detalle molecular de su integrasa de serina y la dependencia de la orientación genómica respecto a determinantes específicos en los sitios de recombinación explican su consolidación como una herramienta genética de referencia (Ghosh et al., 2003). La utilidad de este fago se ve reforzada por el control riguroso de la escisión mediante factores de direccionalidad, lo que demuestra que su valor radica en la aportación de módulos moleculares altamente predecibles y reutilizables. Este perfil biotecnológico justifica su inclusión dentro de un panel de fagos de interés, permitiendo contextualizar cualquier análisis de interacción proteína-blanco bajo un marco de sistemas moleculares ampliamente caracterizados (Savinov et al., 2012).

La interpretación de los resultados correspondientes al micobacteriófago Bxz2 adquiere robustez al considerar su posición dentro de análisis genómicos comparativos de gran escala. Su ubicación taxonómica y las similitudes relativas observadas con otros miembros de su subclúster evidencian patrones de mosaico genómico que sugieren implicaciones funcionales específicas dentro de la familia *Siphoviridae* (Hatfull et al., 2010). Esta condición de quimerismo genético, descrita desde las etapas tempranas de la secuenciación de micobacteriófagos, sitúa a Bxz2 como un modelo paradigmático de variabilidad y recombinación modular. Tales antecedentes respaldan su validez como un representante útil para la ejecución de contrastes estructurales y funcionales en entornos *in silico*, permitiendo explorar cómo la plasticidad del genoma fágico se traduce en mecanismos de reconocimiento bacteriano (Pedulla et al., 2003).

La definición de OmpATb y HBHA como dianas bacterianas trasciende su relevancia biológica intrínseca, fundamentándose en una estricta pertinencia metodológica. En el marco de un análisis estructural comparativo, estos blancos deben garantizar una modelabilidad

robusta y representar componentes plausibles de interacción en la superficie o interfase celular. La validez de estos modelos se sustentó en la evaluación de métricas de calidad como QMEAN, cuyo uso permitió establecer criterios de confiabilidad alineados con los protocolos del ecosistema SWISS-MODEL. Esta metodología, basada en la formulación de QMEAN como una función compuesta de estimación de calidad, respalda el empleo de puntajes globales y locales como filtros críticos de curación de datos. Dicho procedimiento resulta indispensable para asegurar la precisión del modelaje antes de proceder a la inferencia de interacciones proteína-proteína (Benkert et al., 2008).

La naturaleza funcional de OmpATb, clasificada como una proteína de envoltura y membrana, exige un tratamiento metodológico diferenciado que evite la extrapolación simplista de métricas diseñadas para proteínas globulares. La discusión sobre la fiabilidad de estos modelos se beneficia de enfoques especializados en la evaluación de calidad local para sistemas transmembrana (Studer et al., 2014). Bajo este criterio, herramientas como QMEANDisCo optimizan la estimación de calidad al integrar restricciones de distancia derivadas de homólogos estructurales. Esta aproximación resulta determinante cuando el objetivo es caracterizar interfaces de interacción específicas y no meramente la topología global del blanco, garantizando que las predicciones de acoplamiento se sustenten en arquitecturas locales de alta confianza (Studer et al., 2020).

La interpretación de las simulaciones de *docking* se alinea con la literatura técnica que identifica el desempeño de estas herramientas como un fenómeno dependiente de la función de puntuación, el muestreo conformacional y el tratamiento de variables críticas como la flexibilidad y la solvatación. En este contexto, los hallazgos obtenidos deben interpretarse

estrictamente como indicadores de plausibilidad estructural y no como una confirmación definitiva de la afinidad de unión (Shirali et al., 2025).

Las limitaciones inherentes al modelado de complejos proteína-proteína imponen una cautela adicional; pequeñas imprecisiones estructurales o sesgos en los algoritmos de puntuación pueden alterar drásticamente el orden de los complejos predichos. Esta variabilidad subraya la importancia de considerar el *docking* como una etapa exploratoria que debe ser triangulada con evidencia biológica previa y, idealmente, validada mediante ensayos *in vitro* o *in vivo* que confirmen la funcionalidad de la interacción (Kowalsman, 2007).

La integración de estos hallazgos revela que la selección de micobacteriófagos con una trayectoria experimental consolidada, como L5, Bxb1 y TM4, trasciende la mera diversidad biológica para ofrecer un catálogo de módulos moleculares de alta precisión. La utilidad de sus integrasas de serina y circuitos de recombinación ha sido validada en diversos contextos biotecnológicos, donde su especificidad operativa resulta superior a otros sistemas de ingeniería genómica (Sales et al., 2025). La identificación sistemática de nuevas recombinasas y su caracterización funcional posicionan a sistemas tipo Bxb1 dentro de un repertorio en constante expansión, lo que confirma que el potencial de estos virus no se limita a la fagoterapia convencional. Por el contrario, su valor actual reside en su capacidad para actuar como plataformas versátiles de edición, ensamblaje genético y reprogramación celular en micobacterias (Durrant et al., 2023).

## Capítulo V

### 5. Conclusiones y Recomendaciones

#### 5.1. Conclusiones

La aplicación de la metodología PRISMA 2020 permitió recopilar, depurar y sistematizar la literatura científica vinculada con el uso de fagoterapia frente a *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina, consolidando un corpus de referencia para el análisis posterior.

El análisis bibliométrico mediante VOSviewer permitió identificar la estructura temática de la producción científica a través de mapas de coocurrencia, evidenciando clústeres asociados con tuberculosis resistente, resistencia, diagnóstico y tratamiento, así como términos puente que conectaron dichas áreas, aportando una visión organizada de las tendencias predominantes.

La evaluación *in silico* mediante SWISS-MODEL, HDOCK y PyMOL permitió generar modelos estructurales y complejos de acoplamiento entre proteínas fágicas y las dianas micobacterianas OmpATb y HBHA, evidenciando interacciones moleculares plausibles y zonas de contacto definidas en la interfaz proteína-proteína.

En conjunto, los hallazgos respaldaron la plausibilidad de que la evidencia científica disponible reporta resultados favorables sobre la fagoterapia frente a *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina y que, adicionalmente, el análisis *in silico* mostró interacciones de reconocimiento compatibles con receptores micobacterianos, aunque su interpretación debe considerarse en el marco de las limitaciones propias del modelado por homología y la necesidad de validación experimental.

## 5.2. Recomendaciones

Se sugiere la validación experimental secuencial para confirmar adsorción y la eficiencia de estos micobacteriófagos frente a *Mycobacterium tuberculosis* resistente; ya que debemos recordar que el modelado *in silico* no modula el microambiente ni la dinámica de membrana y por ello los resultados pueden diferir en la vida real.

Se recomienda analizar los archivos mediante alguna inteligencia artificial para la metodología PRISMA 2020 porque esto influirá en que existan menos errores al momento de que no se repitan documentos, que se delimite correctamente las fechas y se pueda generar un análisis bibliométrico sostenible con trazabilidad.

Para poder profundizar en el análisis *in silico*, es necesario de realizar más *docking* con otros blancos bacterianos que sean claves para combatir la tuberculosis resistente y de esta manera hacer contrastes de *docking* score para encontrar interacciones plausibles que puedan reforzar aún más la idea de utilizar estos micobacteriófagos en la fagoterapia. También se recomienda investigar acerca de mutagénesis dirigida en motivos aromático-hidrofóbicos o en pares cargados clave para especificidad.

La investigación sobre el uso de fagoterapia frente a enfermedades resistentes a antibióticos como la tuberculosis resistente es clave en la biotecnología porque han aumentado con el pasar de los años y es necesario estandarizar los reportes para futuros trabajos con el listado de residuos, distancias comparables, para poder facilitar el metaanálisis estructural entre diversos fagos y blancos bacterianos.

## 6. Referencias bibliográficas

- Ahmed, M. A., & Ahmad, Y. (2025). Phage therapy: a potential breakthrough in Tuberculosis treatment. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 75(04), 679–680. <https://doi.org/10.47391/JPMA.21831>
- Allué-Guardia, A., Saranathan, R., Chan, J., Torrelles, J. B., Allué-Guardia, A., Saranathan, R., Chan, J., & Torrelles, J. B. (2021). Mycobacteriophages as Potential Therapeutic Agents against Drug-Resistant Tuberculosis. *International Journal of Molecular Sciences 2021, Vol. 22, 22(2)*, 1–28. <https://doi.org/10.3390/IJMS22020735>
- Andrade-Martínez, J. S., Camelo Valera, L. C., Chica Cárdenas, L. A., Forero-Junco, L., López-Leal, G., Moreno-Gallego, J. L., Rangel-Pineros, G., & Reyes, A. (2022). Computational Tools for the Analysis of Uncultivated Phage Genomes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR*, 86(2), e00004-21. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00004-21>
- Barrantes Jiménez, K., Chacón Jiménez, L., Arias Andrés, M., Barrantes Jiménez, K., Chacón Jiménez, L., & Arias Andrés, M. (2022). El impacto de la resistencia a los antibióticos en el desarrollo sostenible. *Población y Salud En Mesoamérica*, 19(2), 305–329. <https://doi.org/10.15517/PSM.V0I19.47590>
- Bonacorsi, A., Ferretti, C., Di Luca, M., & Rindi, L. (2024). Mycobacteriophages and Their Applications. *Antibiotics*, 13(10), 926. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13100926>

- Cambillau, C., & Goulet, A. (2023). Exploring Host-Binding Machineries of Mycobacteriophages with AlphaFold2. *Journal Of Virology*, 97(3), e0179322. <https://doi.org/10.1128/jvi.01793-22>
- Carreto-Binaghi, L., González, Y., Guzmán-Beltrán, S., Carreto-Binaghi, L., González, Y., & Guzmán-Beltrán, S. (2021). Enfermedad pulmonar causada por micobacterias no tuberculosas: diagnóstico, tratamiento y mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. *Neumología y Cirugía de Tórax*, 80(2), 141–153. <https://doi.org/10.35366/100997>
- Catalão, M. J., & Pimentel, M. (2018). Mycobacteriophage Lysis Enzymes: Targeting the Mycobacterial Cell Envelope. *Viruses*, 10(8), 428. <https://doi.org/10.3390/V10080428>
- Danchik, C. (2025). *CHARACTERIZATION OF TWO NOVEL RIFAMPIN TOLERANCE GENES IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*.
- Dedrick, R. M., Smith, B. E., Cristinziano, M., Freeman, K. G., Jacobs-Sera, D., Belessis, Y., Brown, A. W., Cohen, K. A., Davidson, R. M., van Duin, D., Gainey, A., Garcia, C. B., George, C. R. R., Haidar, G., Ip, W., Iredell, J., Khatami, A., Little, J. S., Malmivaara, K., ... Hatfull, G. F. (2023). Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate Use of Phages in 20 Patients With Drug-Resistant Mycobacterial Disease. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 76(1), 103–112. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAC453>
- Diacon, A. H., Guerrero-Bustamante, C. A., Rosenkranz, B., Rubio Pomar, F. J., Vanker, N., & Hatfull, G. F. (2022). Mycobacteriophages to Treat Tuberculosis: Dream or

Delusion? *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 101(1), 1–15.  
<https://doi.org/10.1159/000519870>

Druszczyńska, M., Sadowska, B., Zablotni, A., Zhuravska, L., Kulesza, J., & Fol, M. (2025). Mycobacteriophages in the Treatment of Mycobacterial Infections: From Compassionate Use to Targeted Therapy. *Applied Sciences*, 15(15), 8543.  
<https://doi.org/10.3390/app15158543>

Durrant, M. G., Fanton, A., Tycko, J., Hinks, M., Chandrasekaran, S. S., Perry, N. T., Schaepe, J., Du, P. P., Lotfy, P., Bassik, M. C., Bintu, L., Bhatt, A. S., & Hsu, P. D. (2022). Systematic discovery of recombinases for efficient integration of large DNA sequences into the human genome. *Nature Biotechnology*, 41(4), 488-499.  
<https://doi.org/10.1038/s41587-022-01494-w>

Eldin, Z. E., Dishisha, T., Sayed, O. M., Salam, Hanaa. M., & Farghali, Ahmed. (2023). *A novel synergistic enzyme-Antibiotic Therapy with Immobilization of Mycobacteriophage LysinB enzyme onto Rif@UiO-66 Nanocomposite for Enhanced Anti-TB Nanotherapeutic; Nanoenzymotics approach.*  
<https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-3274529/V1>

Ford, M., Stenstrom, C., Hendrix, R., & Hatfull, G. (1998). Mycobacteriophage TM4: genome structure and gene expression. *Tubercle And Lung Disease*, 79(2), 63-73.  
<https://doi.org/10.1054/tuld.1998.0007>

FROMAN, S., & BOGEN, E. (2018). Mycobacteriophages. *Microbiology Spectrum*, 6(5), 76–78. <https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.GPP3-0026-2018>

- Garza-Velasco, R., Ávila-de Jesús, J., & Perea-Mejía, L. M. (2016). Tuberculosis pulmonar: la epidemia mundial continúa y la enseñanza de este tema resulta crucial y compleja. *Educación Química*, 28(1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/J.EQ.2016.09.009>
- Ghosh, P., Kim, A. I., & Hatfull, G. F. (2003). The Orientation of Mycobacteriophage Bxb1 Integration Is Solely Dependent on the Central Dinucleotide of attP and attB. *Molecular Cell*, 12(5), 1101-1111. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(03\)00444-1](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(03)00444-1)
- Gómez-Tangarife, V. J., Gómez-Restrepo, A. J., Robledo-Restrepo, J., Hernández-Sarmiento, J. M., Gómez-Tangarife, V. J., Gómez-Restrepo, A. J., Robledo-Restrepo, J., & Hernández-Sarmiento, J. M. (2018). Resistencia a Medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. *Revista de Salud Pública*, 20(4), 491–497. <https://doi.org/10.15446/RSAP.V20N4.50575>
- Gomez-Velasco, A., Rodríguez-Suárez, R. A., Granja-Pérez, P. E., Villanueva-Jorge, S. M., & García-Maldonado, J. Q. (2024). Tuberculosis farmacorresistente: Mecanismos moleculares de *Mycobacterium tuberculosis*. *Investigación y Ciencia de La Universidad Autónoma de Aguascalientes*, (91). <https://doi.org/10.33064/IYCUAA2024914559>
- Guerrero-Bustamante, C. A., Dedrick, R. M., Garlena, R. A., Russell, D. A., & Hatfull, G. F. (2021). Toward a Phage Cocktail for riosis: Susceptibility and Tuberculocidal Action of Mycobacteriophages against Diverse *Mycobacterium tuberculosis* Strains. *MBio*, 12(3). <https://doi.org/10.1128/MBIO.00973-21>

- Guo, M., Wang, Y., Sun, J., Qian, C., Lowrie, D. B., Niu, L., Wu, J., Hu, Z., Fan, X. Y., & Ma, R. (2025). Rapid detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates for first-line antitubercular drugs by using a novel reporter mycobacteriophage. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *15*, 1589236. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2025.1589236/BIBTEX>
- Hatfull, G. F. (2014, 1 enero). *Molecular Genetics of Mycobacteriophages*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4199240/>
- Hatfull, G. F. (2022). Mycobacteriophages: From Petri dish to patient. *PLoS Pathogens*, *18*(7), e1010602. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010602>
- Hatfull, G. F., Jacobs-Sera, D., Lawrence, J. G., Pope, W. H., Russell, D. A., Ko, C.-C., Weber, R. J., Patel, M. C., Germane, K. L., Edgar, R. H., Hoyte, N. N., Bowman, C. A., Tantoco, A. T., Paladin, E. C., Myers, M. S., Smith, A. L., Grace, M. S., Pham, T. T., O'Brien, M. B., ... Hendrix, R. W. (2010). Comparative genomic analysis of 60 Mycobacteriophage genomes: genome clustering, gene acquisition, and gene size. *Journal of Molecular Biology*, *397*(1), 119–143. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.01.011>
- Hatfull, Graham F, & Hatfull, G F. (2022). Phage Therapy for Nontuberculous Mycobacteria: Challenges and Opportunities. *Pulmonary Therapy 2022 9:1*, *9*(1), 91–107. <https://doi.org/10.1007/S41030-022-00210-Y>
- Investigación, R., En Salud, E., Simón, D., Tóala, B., Jackeline, L., Soria, B., Dayana, K., Alcívar, B., Bryan, J., & Ortiz, M. (2025). Bacteriófagos como alternativas a los

antibióticos: aplicaciones clínicas y desafíos. *Revista Investigación y Educación En Salud*, 4(1), 83–93. <https://doi.org/10.47230/UNESUM-SALUD.V4.N1.2025.83-93>

Janssen, S., Larsen, S. E., Morrow, C., Ramsubag, B., Pozuelo Torres, M., Guerrero Bustamante, C. A., Coler, R. N., van Ingen, J., Hatfull, G. F., & Diacon, A. H. (2025). Preclinical Evidence for Phage Therapy to Treat Mycobacterial Infections: A Narrative Review. <https://Home.Liebertpub.Com/Phage>.  
<https://doi.org/10.1089/PHAGE.2024.0059>

Jeyasankar, S., Kalapala, Y. C., Sharma, P. R., & Agarwal, R. (2024). Antibacterial efficacy of mycobacteriophages against virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Microbiology* 2024 24:1, 24(1), 320-. <https://doi.org/10.1186/S12866-024-03474-3>

Kalapala, Y. C., Sharma, P. R., & Agarwal, R. (2020). Antimycobacterial Potential of Mycobacteriophage Under Disease-Mimicking Conditions. *Frontiers in Microbiology*, 11, 583661. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2020.583661/FULL>

Kerantzas, C. A., & Jacobs, W. R. (2017). Origins of Combination Therapy for Tuberculosis: Lessons for Future Antimicrobial Development and Application. *MBio*, 8(2), e01586-16. <https://doi.org/10.1128/MBIO.01586-16>

Ko, C., & Hatfull, G. F. (2020). Identification of mycobacteriophage toxic genes reveals new features of mycobacterial physiology and morphology. *Scientific Reports*, 10(1), 14670. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71588-5>

Kowalsman, N., & Eisenstein, M. (2007). Inherent limitations in protein-protein docking procedures. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 23(4), 421–426.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl524>

Lake, M. A., Adams, K. N., Nie, F., Fowler, E., Verma, A. K., Dei, S., Teodori, E., Sherman, D. R., Edelstein, P. H., Spring, D. R., Troll, M., & Ramakrishnan, L. (2023). The human proton pump inhibitors inhibit Mycobacterium tuberculosis rifampicin efflux and macrophage-induced rifampicin tolerance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *120*(7), e2215512120.

<https://doi.org/10.1073/PNAS.2215512120;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:PNAS;CTYPE:STRING:JOURNAL>

Lee, M. H., Pascopella, L., Jacobs, W. R., & Hatfull, G. F. (1991). Site-specific integration of mycobacteriophage L5: integration-proficient vectors for Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium tuberculosis, and bacille Calmette-Guérin. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, *88*(8), 3111-3115.

<https://doi.org/10.1073/pnas.88.8.3111>

Leiter, R. E., Peng, Y., & Rosa, W. E. (2025). Tell us more: The Palliative Care Oral History project. *Journal Of Palliative Medicine*, *28*(5), 569-570.

<https://doi.org/10.1089/jpm.2024.0455>

Maharana, J., Wang, C. H., Tsai, L. A., Liao, Y. T., Yang, C. H., Shen, M. C., Macale, L. S., Tran, T. N., Narsico, J., Perez, R. J., Tewary, S. K., Wu, J. L., Lin, H. Y., Chang, S. W., Franklin, A., Moynihan, P. J., Jacobs-Sera, D., Freeman, K. G., Hatfull, G. F., ... Ho, M. C. (2025). Cryo-EM and cryo-ET reveal the molecular architecture and host interactions of mycobacteriophage Douge. *Cell Reports*, *44*(8), 116057.

<https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2025.116057>

- Moukendza Koundi, L., Ekomi Moure, U. A., Boni, F. G., Hamdi, I., Fan, L., & Xie, J. (2024). Mycobacterium tuberculosis Rv2617c is involved in stress response and phage infection resistance. *Heliyon*, *10*(5), e27400. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27400>
- Mtimka, S., Pillay, P., Kwezi, L., Poee, O. J., & Tsekoa, T. L. (2024). An Exploratory Review of the Potential of Lytic Proteins and Bacteriophages for the Treatment of Tuberculosis. *Microorganisms* 2024, *Vol. 12*, *12*(3). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS12030570>
- Olivos, C., Maternidad Santa Rosa, H., López, V., & Guzzi, L. (2023). Fagoterapia: una alternativa emergente en la era de la multirresistencia antibiótica. *Actualizaciones En Sida e Infectología*, *31*(112). <https://doi.org/10.52226/REVISTA.V31I112.123>
- Ouyang, X., Li, X., Song, J., Wang, H., Wang, S., Fang, R., Li, Z., & Song, N. (2023a). Mycobacteriophages in diagnosis and alternative treatment of mycobacterial infections. *Frontiers in Microbiology*, *14*, 1277178. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1277178/FULL>
- Ouyang, X., Li, X., Song, J., Wang, H., Wang, S., Fang, R., Li, Z., & Song, N. (2023b). Mycobacteriophages in diagnosis and alternative treatment of mycobacterial infections. *Frontiers in Microbiology*, *14*, 1277178. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1277178/FULL>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016a). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, *5*(1). <https://doi.org/10.1186/S13643-016-0384-4>

- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016b). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1).  
<https://doi.org/10.1186/S13643-016-0384-4>
- Packham, A. E., Sverlow, K. W., Conrad, P. A., Loomis, E. F., Rowe, J. D., Anderson, M. L., Marsh, A. E., Cray, C., & Barr, B. C. (1998). A Modified Agglutination Test for *Neospora caninum*: Development, Optimization, and Comparison to the Indirect Fluorescent-Antibody Test and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology*, 5(4), 467-473.  
<https://doi.org/10.1128/cdli.5.4.467-473.1998>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372.  
<https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>
- Pal, N., Sharma, P., Kumawat, M., Singh, S., Verma, V., Tiwari, R. R., Sarma, D. K., Nagpal, R., & Kumar, M. (2024). Phage therapy: an alternative treatment modality for MDR bacterial infections. *Infectious Diseases*, 56(10), 785–817.  
<https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2379492;WGROU:STRING:PUBLICATION>
- Pedulla, M. L., Ford, M. E., Houtz, J. M., Karthikeyan, T., Wadsworth, C., Lewis, J. A., Jacobs-Sera, D., Falbo, J., Gross, J., Pannunzio, N. R., Brucker, W., Kumar, V., Kandasamy, J., Keenan, L., Bardarov, S., Kriakov, J., Lawrence, J. G., Jacobs, W. R.,

- Jr, Hendrix, R. W., & Hatfull, G. F. (2003). Origins of highly mosaic mycobacteriophage genomes. *Cell*, *113*(2), 171–182. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00233-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00233-2)
- Pires, D. P., Costa, A. R., Pinto, G., Meneses, L., & Azeredo, J. (2020). Current challenges and future opportunities of phage therapy. *FEMS Microbiology Reviews*, *44*(6), 684–700. <https://doi.org/10.1093/FEMSRE/FUAA017>
- Rajesh, B., Sruthi, M., & Vinoth, P. N. (2025). Compound Heterozygous Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation in An Adolescent Girl with Normal Sweat Chloride. *The Indian Journal Of Pediatrics*, *92*(8), 896. <https://doi.org/10.1007/s12098-025-05620-9>
- Raman, S. K., Roy, T., Verma, K., Yadav, C., Verma, S., Reddy, D. V. S., Shafi, H., Bharti, R., Sharma, R., Bansode, H., Kumar, A., Sharma, R. K., Singh, J., Mugale, M. N., Bajpai, U., Singh, A. K., Jain, V., & Misra, A. (2025). *Dry Powder Inhalation of Lytic Mycobacteriophages for Adjunct Therapy in a Mouse Model of Infection with Mycobacterium Tuberculosis*. <https://doi.org/10.2139/SSRN.5063444>
- Raman, S. K., Siva Reddy, D. V., Jain, V., Bajpai, U., Misra, A., & Singh, A. K. (2024). Mycobacteriophages: therapeutic approach for mycobacterial infections. *Drug Discovery Today*, *29*(7), 104049. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2024.104049>
- Rybak, M. Y., Balanda, A. O., Yatsyshyna, A. P., Kotey, I. M., Starosyla, S. A., Bdzhola, V. G., Lukash, L. L., Yarmoluk, S. M., Tukalo, M. A., & Volynets, G. P. (2021). Discovery of novel antituberculosis agents among 3-phenyl-5-(1-phenyl-1H-

- [1,2,3]triazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazole derivatives targeting aminoacyl-tRNA synthetases. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-021-86562-Y>
- Sales, T. T., De Oliveira, M. A., Florentino, L. H., Lima, R. N., & Rech, E. (2025). There and turn back again: the application of phage serine integrases in eukaryotic systems. *Frontiers In Bioengineering And Biotechnology*, 13, 1478413. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1478413>
- Savinov, A., Pan, J., Ghosh, P., & Hatfull, G. F. (2011). The Bxb1 gp47 recombination directionality factor is required not only for prophage excision, but also for phage DNA replication. *Gene*, 495(1), 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.12.003>
- Shield, C. G., Swift, B. M. C., McHugh, T. D., Dedrick, R. M., Hatfull, G. F., Satta, G., Shield, C. G., Swift, B. M. C., McHugh, T. D., Dedrick, R. M., Hatfull, G. F., & Satta, G. (2021). Application of Bacteriophages for Mycobacterial Infections, from Diagnosis to Treatment. *Microorganisms 2021, Vol. 9*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS9112366>
- Shirali, A., Stebliankin, V., Karki, U., Shi, J., Chapagain, P., & Narasimhan, G. (2025). A comprehensive survey of scoring functions for protein docking models. *BMC Bioinformatics*, 26(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12859-024-05991-4>
- Singh, A. K., Gangakhedkar, R., Thakur, H. S., Raman, S. K., Patil, S. A., & Jain, V. (2023). Mycobacteriophage D29 Lysin B exhibits promising anti-mycobacterial activity against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 11(6). <https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.04597-22>

- Studer, G., Biasini, M., & Schwede, T. (2014). Assessing the local structural quality of transmembrane protein models using statistical potentials (QMEANBrane). *Bioinformatics (Oxford, England)*, 30(17), i505-11.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu457>
- Studer, G., Rempfer, C., Waterhouse, A. M., Gumienny, R., Haas, J., & Schwede, T. (2020). QMEANDisCo-distance constraints applied on model quality estimation. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 36(6), 1765–1771.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz828>
- Suh, G. A., Lodise, T. P., Tamma, P. D., Knisely, J. M., Alexander, J., Aslam, S., Barton, K. D., Bizzell, E., Totten, K. M. C., Campbell, J. L., Chan, B. K., Cunningham, S. A., Goodman, K. E., Greenwood-Quaintance, K. E., Harris, A. D., Hesse, S., Maresso, A., Nussenblatt, V., Pride, D., ... Patel, R. (2022). Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(3).  
<https://doi.org/10.1128/AAC.02071-21>
- The Actinobacteriophage Database*. (2026). Phagesdb.org. Recuperado el 28 de enero de 2026, de <https://phagesdb.org/phages/Bxz2/>
- van Eck, N. J., & Waltman, L. (2009). Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics* 2009 84:2, 84(2), 523–538.  
<https://doi.org/10.1007/S11192-009-0146-3>
- Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F. T., De Beer, T. A. P., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R., & Schwede, T. (2018).

- SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W296–W303. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKY427>
- Wood, R. S., Vergun, M., Herrera, E., & Krumrey, J. (2025). Delayed Postoperative Ambulation Results in a Significant Increase in 90-Day Mortality in Surgically Treated Hip Fractures. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 16, 21514593241308546. <https://doi.org/10.1177/21514593241308546>
- Yan, Y., Zhang, D., Zhou, P., Li, B., & Huang, S. Y. (2017). HDOCK: a web server for protein–protein and protein–DNA/RNA docking based on a hybrid strategy. *Nucleic Acids Research*, 45(W1), W365–W373. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKX407>
- York, A. (2021). Evolution of a viral nucleocapid. *Nature Reviews Microbiology*, 19(8), 482. <https://doi.org/10.1038/S41579-021-00596-7;SUBJMETA>
- Zeynali kelishomi, F., Khanjani, S., Fardsanei, F., Saghi Sarabi, H., Nikkhahi, F., & Dehghani, B. (2022a). Bacteriophages of Mycobacterium tuberculosis, their diversity, and potential therapeutic uses: a review. *BMC Infectious Diseases* 2022 22:1, 22(1), 957-. <https://doi.org/10.1186/S12879-022-07944-9>
- Zeynali kelishomi, F., Khanjani, S., Fardsanei, F., Saghi Sarabi, H., Nikkhahi, F., & Dehghani, B. (2022b). Bacteriophages of Mycobacterium tuberculosis, their diversity, and potential therapeutic uses: a review. *BMC Infectious Diseases*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12879-022-07944-9>
- Zhang, Y., Wu, R., Sun, M., Li, X., Fang, R., Xing, J., Li, Z., Wen, Y., & Song, N. (2025). Progress of anti-tuberculosis drug targets and novel therapeutic strategies. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1637254. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2025.1637254/FULL>

- Zhang, Y., Yuan, D., Wang, H. L., Zhou, C. Q., Liu, Y. Q., Xie, Y. H., & Kong, L. R. (2026). A review of rifampicin resistance in mycobacterium tuberculosis: from molecular mechanism to laboratory diagnosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 114(3). <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2025.117245>
- Zimmerli, W., & Sendi, P. (2019). Role of Rifampin against Staphylococcal Biofilm Infections In Vitro, in Animal Models, and in Orthopedic-Device-Related Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(2). <https://doi.org/10.1128/AAC.01746-18>
- Zumla, A., Chakaya, J., Centis, R., D'Ambrosio, L., Mwaba, P., Bates, M., Kapata, N., Nyirenda, T., Chanda, D., Mfinanga, S., Hoelscher, M., Maeurer, M., & Migliori, G. B. (2015). Tuberculosis treatment and management-an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(3), 220–234. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6)

## Anexos

### Anexo 1. Calidad de las estructuras de *docking* / Datos de entrada (ProQ v1.2).

<b>Métrica</b>	<b>Categoría</b>	<b>Umbral (ProQ v1.2)</b>
<b>LGscore</b>	Correcto	$LGscore > 1.5$
<b>LGscore</b>	Bueno	$3.0 \leq LGscore < 5.0$
<b>LGscore</b>	Muy bueno	$LGscore \geq 5.0$
<b>MaxSub</b>	Correcto	$MaxSub > 0.1$
<b>MaxSub</b>	Bueno	$0.5 \leq MaxSub < 0.8$
<b>MaxSub</b>	Muy bueno	$MaxSub \geq 0.8$
<b>LGscore</b>	Correcto	$LGscore > 1.5$
<b>LGscore</b>	Bueno	$3.0 \leq LGscore < 5.0$
<b>LGscore</b>	Muy bueno	$LGscore \geq 5.0$
<b>MaxSub</b>	Correcto	$MaxSub > 0.1$
<b>MaxSub</b>	Bueno	$0.5 \leq MaxSub < 0.8$
<b>MaxSub</b>	Muy bueno	$MaxSub \geq 0.8$

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexo 2.** Umbrales prácticos para poder interpretar los indicadores de SWISS-MODEL/QMEAN.

<b>Métrica</b>	<b>Rango típico</b>	<b>Bueno / Alto</b>	<b>Intermedio / Aceptable</b>	<b>Bajo / Crítico</b>	<b>Cómo interpretarlo</b>	<b>Colores en figuras</b>
<b>GMQE</b>	0 – 1	$\geq 0.60$	0.40 – 0.59	< 0.40	Calidad global basada en identidad/cobertura de la plantilla y ajustes del modelo. Más alto = mejor.	No aplica
<b>QMEANDisCo (Global)</b>	0 – ~1	$\geq 0.60$ –0.70	0.45 – 0.59	< 0.45	Promedio de calidad local con información de contactos. Más robusto que QMEAN clásico para homología.	No aplica
<b>QMEAN Z-score (Global)</b>	$\sim -\infty$ a +	$\geq -2.0$ (preferible)	-2.0 a -4.0	< -4.0	Distancia a modelos PDB de igual tamaño. 0 $\approx$ típico; más negativo = peor.	Barra azul: cercano a 0/positivo (mejor). Rojo: negativo grande (peor).
<b>QMEAN Z-score (C<math>\beta</math>)</b>	$\sim -\infty$ a +	$\geq -2.0$	-2.0 a -4.0	< -4.0	Calidad del empaquetamiento del núcleo (geometría C $\beta$ ).	Azul = mejor; rojo = peor.
<b>QMEAN Z-score (Todo átomo)</b>	$\sim -\infty$ a +	$\geq -2.0$	-2.0 a -4.0	< -4.0	Choques/estereoquímica fina entre átomos.	Azul = mejor; rojo = peor.
<b>QMEAN Z-score (Solvatación)</b>	$\sim -\infty$ a +	$\geq -2.0$	-2.0 a -4.0	< -4.0	Compatibilidad con el solvente/entorno.	Azul = mejor; rojo = peor.

<b>QMEAN Z-score (Torsión)</b>	$\sim -\infty$ a +	$\geq -2.0$	$-2.0$ a $-4.0$	$< -4.0$	Ángulos $\phi/\psi$ en regiones favorables.	Azul = mejor; rojo = peor.
<b>QMEANDisCo (Local, por residuo)</b>	$0 - 1$ (o z-norm)	$\geq 0.60 - 0.70$	$0.40 - 0.59$	$< 0.40$	Confianza por residuo: usar para juzgar el sitio de unión (buscar tramos altos).	Barras azules arriba = mejor; naranjas abajo = peor.
<b>Dispersión QMEAN norm. vs tamaño (panel C)</b>	—	Estrella roja dentro de la banda central de puntos grises	Ligeramente por debajo de la banda	Muy por debajo de la banda densa	Consistencia global del modelo con PDB para su tamaño.	Estrella roja = tu modelo. Más arriba/centro = mejor.

*Nota.* Elaborado por los autores (2026).

**Anexo 3.** Residuos de la interfaz D29-OmpATb (Receptor-cadena A-19 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>PHE</b>	A	225	2.615
<b>TYR</b>	A	260	4.220
<b>ASN</b>	A	263	3.304
<b>THR</b>	A	264	3.601
<b>GLY</b>	A	265	3.307
<b>SER</b>	A	266	1.612
<b>GLU</b>	A	267	4.379
<b>ILE</b>	A	269	2.806
<b>ILE</b>	A	271	2.801
<b>PRO</b>	A	272	2.382
<b>LEU</b>	A	273	3.266
<b>ALA</b>	A	275	4.280
<b>GLN</b>	A	276	2.967
<b>SER</b>	A	302	3.648
<b>VAL</b>	A	303	3.149
<b>ASN</b>	A	304	2.458
<b>PRO</b>	A	305	3.928
<b>ILE</b>	A	306	2.369
<b>GLU</b>	A	322	3.043

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 4. Residuos de la interfaz D29-OmpATb (ligando-cadena A-19 residuos)**

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>LEU</b>	<b>C</b>	<b>9</b>	<b>1.612</b>
<b>PHE</b>	<b>C</b>	<b>62</b>	<b>3.601</b>
<b>PHE</b>	<b>C</b>	<b>64</b>	<b>3.648</b>
<b>GLY</b>	<b>C</b>	<b>67</b>	<b>4.950</b>
<b>SER</b>	<b>C</b>	<b>69</b>	<b>2.458</b>
<b>GLU</b>	<b>C</b>	<b>70</b>	<b>4.834</b>
<b>LYS</b>	<b>C</b>	<b>79</b>	<b>2.615</b>
<b>LEU</b>	<b>C</b>	<b>80</b>	<b>2.812</b>
<b>ARG</b>	<b>C</b>	<b>81</b>	<b>3.043</b>
<b>GLU</b>	<b>C</b>	<b>82</b>	<b>2.369</b>
<b>ILE</b>	<b>C</b>	<b>83</b>	<b>3.118</b>
<b>THR</b>	<b>C</b>	<b>84</b>	<b>3.144</b>
<b>PRO</b>	<b>C</b>	<b>88</b>	<b>3.149</b>
<b>ASP</b>	<b>C</b>	<b>90</b>	<b>3.304</b>
<b>ILE</b>	<b>C</b>	<b>135</b>	<b>3.883</b>
<b>LEU</b>	<b>C</b>	<b>142</b>	<b>2.982</b>
<b>LEU</b>	<b>C</b>	<b>180</b>	<b>4.280</b>
<b>PHE</b>	<b>C</b>	<b>182</b>	<b>2.801</b>
<b>SER</b>	<b>C</b>	<b>183</b>	<b>4.618</b>
<b>TRP</b>	<b>C</b>	<b>184</b>	<b>2.382</b>
<b>LEU</b>	<b>C</b>	<b>189</b>	<b>3.627</b>

---

<b>PHE</b>	C	190	2.806
<b>GLY</b>	C	191	3.053

---

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 5.** Residuos de interfaz D29-HBHA (Receptor-cadena A-24 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>PHE</b>	A	75	2.738
<b>THR</b>	A	76	3.873
<b>GLU</b>	A	79	3.245
<b>ALA</b>	A	83	4.663
<b>ALA</b>	A	91	4.882
<b>ARG</b>	A	94	3.439
<b>TYR</b>	A	95	4.196
<b>GLU</b>	A	97	4.606
<b>LEU</b>	A	98	3.317
<b>TYR</b>	A	125	3.679
<b>GLN</b>	A	134	2.637
<b>GLU</b>	A	135	4.016
<b>LEU</b>	A	137	2.894
<b>GLY</b>	A	138	2.525
<b>VAL</b>	A	140	4.679
<b>ALA</b>	A	141	3.398
<b>SER</b>	A	142	4.955
<b>THR</b>	A	144	3.027
<b>ARG</b>	A	145	1.822
<b>VAL</b>	A	147	3.614
<b>GLY</b>	A	148	4.865

---

<b>ALA</b>	A	151	4.283
<b>LEU</b>	A	154	4.711
<b>VAL</b>	A	155	4.855

---

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 6.** Residuos de interfaz D29-HBHA (ligando-cadena C-22 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>PHE</b>	C	99	2.835
<b>ASP</b>	C	100	4.648
<b>GLU</b>	C	101	4.888
<b>LEU</b>	C	104	1.822
<b>TYR</b>	C	108	2.894
<b>GLY</b>	C	117	4.941
<b>VAL</b>	C	118	4.755
<b>PHE</b>	C	119	3.142
<b>GLY</b>	C	120	4.555
<b>VAL</b>	C	121	2.525
<b>LYS</b>	C	122	4.077
<b>THR</b>	C	123	3.053
<b>ARG</b>	C	152	3.036
<b>ARG</b>	C	153	2.738
<b>ASP</b>	C	154	4.854
<b>ASP</b>	C	155	3.245
<b>ALA</b>	C	156	3.873
<b>ILE</b>	C	157	3.308
<b>LEU</b>	C	159	3.083
<b>PRO</b>	C	160	3.678
<b>ILE</b>	C	161	3.317

---

<b>ALA</b>	C	165	4.875
------------	---	-----	-------

---

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 7.** Residuos de interfaz TM4-OmpATb (receptor-cadena A-38 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
ASN	A	89	3.563
LEU	A	110	4.638
ASN	A	111	4.057
GLY	A	112	3.775
LEU	A	113	3.890
LEU	A	114	2.747
ALA	A	115	1.752
PRO	A	116	2.617
GLY	A	117	3.218
VAL	A	118	3.525
ASN	A	119	3.944
VAL	A	120	4.120
ASP	A	122	4.567
PRO	A	147	2.071
HIS	A	171	1.447
PRO	A	203	4.696

<b>PHE</b>	A	225	4.803
<b>ASP</b>	A	252	4.957
<b>ALA</b>	A	253	3.961
<b>ARG</b>	A	254	2.964
<b>THR</b>	A	256	3.257
<b>ASN</b>	A	258	3.129
<b>ASN</b>	A	263	3.767
<b>THR</b>	A	264	3.445
<b>GLY</b>	A	265	2.898
<b>SER</b>	A	266	3.043
<b>GLU</b>	A	267	3.947
<b>ILE</b>	A	271	2.313
<b>VAL</b>	A	298	4.489
<b>GLY</b>	A	299	2.728
<b>LEU</b>	A	300	4.319
<b>SER</b>	A	302	2.726
<b>VAL</b>	A	303	3.462

---

<b>ASN</b>	A	304	4.775
<b>PRO</b>	A	305	3.516
<b>VAL</b>	A	324	1.924
<b>VAL</b>	A	325	4.434
<b>ASN</b>	A	326	2.535

---

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 8.** Residuos de interfaz TM4-OmpATb (ligando-cadena A/B/D/E/F-32 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>THR</b>	A	27	2.747
<b>VAL</b>	A	28	3.173
<b>GLY</b>	A	29	3.545
<b>TRP</b>	A	32	4.885
<b>ASN</b>	A	54	4.891
<b>PHE</b>	A	57	1.752
<b>ILE</b>	A	58	2.617
<b>SER</b>	A	59	2.755
<b>VAL</b>	A	60	3.141
<b>GLY</b>	A	62	4.877
<b>TYR</b>	A	148	1.447
<b>TYR</b>	B	148	4.567
<b>HIS</b>	D	172	2.313
<b>ASN</b>	D	173	4.163
<b>THR</b>	E	27	2.898
<b>VAL</b>	E	28	3.671

<b>PHE</b>	E	57	2.726
<b>ILE</b>	E	58	3.798
<b>VAL</b>	E	60	2.728
<b>PHE</b>	E	98	3.462
<b>TYR</b>	E	148	3.043
<b>LYS</b>	E	169	3.884
<b>VAL</b>	E	171	4.480
<b>HIS</b>	E	172	2.535
<b>ASN</b>	E	173	1.924
<b>PRO</b>	E	175	4.349
<b>SER</b>	F	59	4.931
<b>VAL</b>	F	60	2.964
<b>GLU</b>	F	61	3.752
<b>TYR</b>	F	148	4.803
<b>HIS</b>	F	172	3.350
<b>ASN</b>	F	173	4.211

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 9.** Residuos de interfaz TM4-HBHA (receptor-cadena A-23 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>PHE</b>	A	75	2.258
<b>THR</b>	A	76	3.826
<b>ALA</b>	A	77	4.901
<b>GLU</b>	A	78	2.734
<b>GLU</b>	A	79	3.027
<b>LEU</b>	A	80	3.371
<b>ARG</b>	A	81	3.134
<b>LYS</b>	A	82	3.637
<b>GLU</b>	A	85	4.714
<b>GLY</b>	A	86	2.223
<b>TYR</b>	A	87	2.613
<b>LEU</b>	A	88	4.018
<b>GLU</b>	A	89	2.482
<b>LEU</b>	A	132	3.254
<b>THR</b>	A	133	2.948
<b>GLN</b>	A	134	1.904

<b>GLU</b>	A	135	1.805
<b>LEU</b>	A	137	2.612
<b>GLY</b>	A	138	4.935
<b>VAL</b>	A	140	4.557
<b>ALA</b>	A	141	3.770
<b>THR</b>	A	144	3.449
<b>ARG</b>	A	145	2.883

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 10.** Residuos de interfaz TM4-HBHA (ligando-cadena J/K/L/Q-38 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>GLU</b>	J	112	3.396
<b>GLY</b>	J	113	3.471
<b>ASN</b>	J	114	2.266
<b>VAL</b>	J	115	4.354
<b>LEU</b>	J	116	2.948
<b>THR</b>	J	117	1.904
<b>SER</b>	J	118	1.805
<b>GLU</b>	J	119	4.643
<b>LEU</b>	J	131	2.612
<b>ILE</b>	J	132	2.963
<b>ASN</b>	J	133	4.217
<b>SER</b>	J	134	2.813
<b>LEU</b>	K	40	2.883
<b>PRO</b>	K	41	4.989
<b>PHE</b>	K	89	3.568
<b>LYS</b>	K	186	3.507

<b>ASP</b>	K	189	3.449
<b>GLY</b>	K	190	3.303
<b>ASN</b>	K	191	2.927
<b>HIS</b>	K	192	4.629
<b>VAL</b>	K	193	2.258
<b>GLY</b>	L	78	4.741
<b>VAL</b>	Q	28	3.027
<b>TRP</b>	Q	32	2.664
<b>GLU</b>	Q	46	2.223
<b>PRO</b>	Q	47	4.349
<b>LEU</b>	Q	48	2.694
<b>ASP</b>	Q	49	4.135
<b>ASP</b>	Q	50	4.679
<b>LYS</b>	Q	51	4.953
<b>PHE</b>	Q	52	4.018
<b>ASN</b>	Q	54	2.482
<b>LEU</b>	Q	144	2.613

---

<b>SER</b>	Q	146	4.188
<b>VAL</b>	Q	147	4.171
<b>TYR</b>	Q	148	3.173
<b>ASP</b>	Q	150	2.734
<b>MET</b>	Q	152	3.134

---

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 11.** Residuos de interfaz L5-OmpATb (receptor-cadena A-28 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>ARG</b>	A	254	2.872
<b>VAL</b>	A	255	4.066
<b>THR</b>	A	256	2.385
<b>ASN</b>	A	258	4.267
<b>TYR</b>	A	260	3.031
<b>ASN</b>	A	263	3.954
<b>THR</b>	A	264	3.392
<b>GLY</b>	A	265	3.242
<b>SER</b>	A	266	2.637
<b>ILE</b>	A	269	2.898
<b>ILE</b>	A	271	2.355
<b>PRO</b>	A	272	2.471
<b>LEU</b>	A	273	2.897
<b>ALA</b>	A	275	3.826
<b>GLN</b>	A	276	2.222
<b>LYS</b>	A	279	2.526
<b>ILE</b>	A	280	3.622
<b>VAL</b>	A	298	2.430
<b>LEU</b>	A	300	3.128
<b>GLY</b>	A	301	3.284
<b>SER</b>	A	302	4.155
<b>VAL</b>	A	303	4.722
<b>ASN</b>	A	304	3.612
<b>PRO</b>	A	312	4.422

<b>ARG</b>	A	315	4.890
<b>VAL</b>	A	324	2.589
<b>VAL</b>	A	325	3.985
<b>ASN</b>	A	326	3.456

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 12.** Residuos de interfaz L5-OmpATb (ligando-cadena C-26 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>ALA</b>	<b>C</b>	<b>7</b>	<b>4.890</b>
<b>VAL</b>	<b>C</b>	<b>8</b>	<b>4.422</b>
<b>LEU</b>	<b>C</b>	<b>9</b>	<b>4.486</b>
<b>ALA</b>	<b>C</b>	<b>11</b>	<b>4.742</b>
<b>LEU</b>	<b>C</b>	<b>59</b>	<b>3.049</b>
<b>PRO</b>	<b>C</b>	<b>60</b>	<b>2.637</b>
<b>GLU</b>	<b>C</b>	<b>61</b>	<b>3.392</b>
<b>PHE</b>	<b>C</b>	<b>62</b>	<b>3.059</b>
<b>GLY</b>	<b>C</b>	<b>63</b>	<b>4.915</b>
<b>PHE</b>	<b>C</b>	<b>64</b>	<b>2.355</b>
<b>GLY</b>	<b>C</b>	<b>67</b>	<b>4.722</b>
<b>SER</b>	<b>C</b>	<b>69</b>	<b>3.128</b>
<b>ARG</b>	<b>C</b>	<b>81</b>	<b>2.385</b>
<b>GLU</b>	<b>C</b>	<b>82</b>	<b>3.031</b>
<b>THR</b>	<b>C</b>	<b>84</b>	<b>2.430</b>
<b>ASP</b>	<b>C</b>	<b>90</b>	<b>3.573</b>

<b>ILE</b>	<b>C</b>	<b>135</b>	<b>3.583</b>
<b>HIS</b>	<b>C</b>	<b>144</b>	<b>4.045</b>
<b>GLU</b>	<b>C</b>	<b>179</b>	<b>4.851</b>
<b>LEU</b>	<b>C</b>	<b>180</b>	<b>2.526</b>
<b>PRO</b>	<b>C</b>	<b>181</b>	<b>2.665</b>
<b>PHE</b>	<b>C</b>	<b>182</b>	<b>3.042</b>
<b>SER</b>	<b>C</b>	<b>183</b>	<b>2.854</b>
<b>TRP</b>	<b>C</b>	<b>184</b>	<b>2.222</b>
<b>PHE</b>	<b>C</b>	<b>190</b>	<b>3.537</b>
<b>ASN</b>	<b>C</b>	<b>191</b>	<b>3.622</b>

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 13.** Residuos de interfaz L5-HBHA (receptor-cadena A-21 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>PHE</b>	A	75	2.781
<b>THR</b>	A	76	3.740
<b>GLU</b>	A	79	3.562
<b>ALA</b>	A	83	4.755
<b>GLU</b>	A	89	4.906
<b>ARG</b>	A	94	3.223
<b>TYR</b>	A	95	3.942
<b>GLU</b>	A	97	4.315
<b>LEU</b>	A	98	3.824
<b>TYR</b>	A	125	3.432
<b>GLN</b>	A	134	2.680
<b>GLU</b>	A	135	4.150
<b>LEU</b>	A	137	2.855
<b>GLY</b>	A	138	2.706
<b>VAL</b>	A	140	4.922
<b>ALA</b>	A	141	3.588
<b>SER</b>	A	142	4.989
<b>THR</b>	A	144	3.032
<b>ARG</b>	A	145	1.921
<b>VAL</b>	A	147	4.079
<b>ALA</b>	A	151	4.610

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 14.** Residuos de interfaz L5-HBHA (ligando-cadena C-21 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>PHE</b>	C	99	2.847
<b>ASP</b>	C	100	4.591
<b>GLU</b>	C	101	4.796
<b>LEU</b>	C	104	1.921
<b>TYR</b>	C	108	2.855
<b>GLY</b>	C	117	4.944
<b>VAL</b>	C	118	4.729
<b>PHE</b>	C	119	3.155
<b>GLY</b>	C	120	4.539
<b>VAL</b>	C	121	2.680
<b>LYS</b>	C	122	4.161
<b>THR</b>	C	123	3.327
<b>ARG</b>	C	152	3.497
<b>ARG</b>	C	153	2.781
<b>ASP</b>	C	154	4.810
<b>ASP</b>	C	155	3.562
<b>ALA</b>	C	156	3.740
<b>ILE</b>	C	157	3.653
<b>LEU</b>	C	159	3.072
<b>PRO</b>	C	160	3.337
<b>ILE</b>	C	161	3.223

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 15.** Residuos de interfaz Bxb1-OmpATb (receptor-cadena A-35 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>GLY</b>	A	112	3.565
<b>LEU</b>	A	113	4.728
<b>LEU</b>	A	114	4.012
<b>PRO</b>	A	140	3.288
<b>THR</b>	A	143	3.400
<b>ALA</b>	A	144	3.099
<b>VAL</b>	A	146	2.683
<b>PRO</b>	A	147	3.516
<b>ASP</b>	A	173	3.260
<b>ALA</b>	A	174	2.426
<b>VAL</b>	A	175	4.594
<b>ARG</b>	A	177	3.530
<b>THR</b>	A	180	4.612
<b>SER</b>	A	181	2.624
<b>PRO</b>	A	184	4.100
<b>ALA</b>	A	209	3.134
<b>ASP</b>	A	210	1.788
<b>GLN</b>	A	212	3.741
<b>SER</b>	A	213	3.184
<b>ASN</b>	A	216	4.533
<b>PHE</b>	A	225	2.372
<b>ASN</b>	A	227	4.222
<b>PRO</b>	A	251	4.422
<b>ASP</b>	A	252	3.021

<b>ALA</b>	A	253	2.643
<b>ARG</b>	A	254	2.512
<b>TYR</b>	A	260	3.892
<b>HIS</b>	A	294	2.460
<b>ASN</b>	A	304	4.281
<b>ILE</b>	A	306	4.512
<b>GLU</b>	A	322	2.187
<b>ILE</b>	A	323	4.429
<b>VAL</b>	A	324	3.740
<b>VAL</b>	A	325	3.469
<b>ASN</b>	A	326	2.227

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 16.** Residuos de interfaz Bxb1-OmpATb (ligando-cadena A-39 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>GLN</b>	<b>C</b>	<b>41</b>	<b>2.512</b>
<b>ARG</b>	<b>C</b>	<b>42</b>	<b>2.667</b>
<b>VAL</b>	<b>C</b>	<b>43</b>	<b>2.377</b>
<b>ALA</b>	<b>C</b>	<b>44</b>	<b>3.190</b>
<b>GLN</b>	<b>C</b>	<b>45</b>	<b>2.460</b>
<b>LYS</b>	<b>C</b>	<b>46</b>	<b>3.376</b>
<b>PRO</b>	<b>C</b>	<b>57</b>	<b>4.622</b>
<b>TRP</b>	<b>C</b>	<b>59</b>	<b>2.683</b>
<b>VAL</b>	<b>C</b>	<b>63</b>	<b>3.099</b>
<b>SER</b>	<b>C</b>	<b>64</b>	<b>3.537</b>
<b>ALA</b>	<b>C</b>	<b>65</b>	<b>2.426</b>
<b>GLN</b>	<b>C</b>	<b>66</b>	<b>3.562</b>
<b>TRP</b>	<b>C</b>	<b>67</b>	<b>3.260</b>
<b>ILE</b>	<b>C</b>	<b>68</b>	<b>3.530</b>
<b>LYS</b>	<b>C</b>	<b>74</b>	<b>2.624</b>
<b>PRO</b>	<b>C</b>	<b>75</b>	<b>4.537</b>
<b>ILE</b>	<b>C</b>	<b>76</b>	<b>4.599</b>
<b>THR</b>	<b>C</b>	<b>77</b>	<b>3.288</b>
<b>LYS</b>	<b>C</b>	<b>78</b>	<b>4.016</b>
<b>GLY</b>	<b>C</b>	<b>79</b>	<b>3.796</b>
<b>MET</b>	<b>C</b>	<b>81</b>	<b>3.565</b>
<b>LYS</b>	<b>C</b>	<b>174</b>	<b>1.788</b>
<b>TRP</b>	<b>C</b>	<b>175</b>	<b>2.465</b>
<b>THR</b>	<b>C</b>	<b>176</b>	<b>2.036</b>

<b>HIS</b>	C	177	2.227
<b>GLU</b>	C	202	4.090
<b>LEU</b>	C	208	4.671
<b>THR</b>	C	210	2.372
<b>ARG</b>	C	213	2.535
<b>GLU</b>	C	214	4.817
<b>ARG</b>	C	216	2.187
<b>LEU</b>	C	218	4.241
<b>GLY</b>	C	219	3.615
<b>ARG</b>	C	220	3.184
<b>PRO</b>	C	221	4.097
<b>ASP</b>	C	239	4.680
<b>PHE</b>	C	240	3.728
<b>SER</b>	C	241	2.968
<b>TRP</b>	C	245	3.755

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 17.** Residuos de interfaz Bxb1-HBHA (receptor-cadena A-24 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>PHE</b>	A	75	2.427
<b>THR</b>	A	76	3.399
<b>ALA</b>	A	77	2.667
<b>GLU</b>	A	78	2.781
<b>GLU</b>	A	79	3.858
<b>LEU</b>	A	80	3.526
<b>ARG</b>	A	81	2.927
<b>LYS</b>	A	82	4.943
<b>TYR</b>	A	87	2.948
<b>GLU</b>	A	97	4.660
<b>LEU</b>	A	98	2.718
<b>ARG</b>	A	101	3.667
<b>LEU</b>	A	132	4.468
<b>GLN</b>	A	134	2.520
<b>LEU</b>	A	137	2.157
<b>VAL</b>	A	140	4.689
<b>ALA</b>	A	141	3.146
<b>THR</b>	A	144	3.077
<b>ARG</b>	A	145	4.134
<b>GLY</b>	A	148	2.993
<b>ALA</b>	A	151	4.220
<b>ALA</b>	A	152	4.814
<b>LEU</b>	A	154	3.501
<b>VAL</b>	A	155	2.799

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 18.** Residuos de interfaz Bxb1-HBHA (ligando-cadena C-33 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>ILE</b>	C	47	4.431
<b>ILE</b>	C	54	2.520
<b>VAL</b>	C	55	4.530
<b>ILE</b>	C	56	3.047
<b>PRO</b>	C	57	2.157
<b>HIS</b>	C	58	2.865
<b>TRP</b>	C	59	3.077
<b>GLY</b>	C	61	4.988
<b>VAL</b>	C	63	2.993
<b>ALA</b>	C	65	3.869
<b>GLN</b>	C	66	3.805
<b>TRP</b>	C	67	2.718
<b>ILE</b>	C	68	2.892
<b>GLY</b>	C	69	4.907
<b>LYS</b>	C	74	2.799
<b>PRO</b>	C	75	3.266
<b>MET</b>	C	81	3.146
<b>THR</b>	C	82	3.116
<b>LYS</b>	C	83	2.944
<b>ARG</b>	C	84	2.994
<b>VAL</b>	C	169	2.948
<b>THR</b>	C	170	4.919
<b>ASP</b>	C	171	4.085
<b>GLY</b>	C	172	3.006

<b>LYS</b>	<b>C</b>	173	2.781
<b>LYS</b>	<b>C</b>	174	2.927
<b>ASP</b>	<b>C</b>	239	3.913
<b>SER</b>	<b>C</b>	241	4.609
<b>GLN</b>	<b>C</b>	242	2.667
<b>ILE</b>	<b>C</b>	244	3.884
<b>ASN</b>	<b>C</b>	293	2.427
<b>ASP</b>	<b>C</b>	294	3.370
<b>ALA</b>	<b>C</b>	297	4.349

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 19.** Residuos de interfaz Bxz2-OmpATb (receptor-cadena A-30 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
ASN	A	111	3.035
ALA	A	115	4.147
PRO	A	116	2.969
GLY	A	117	4.389
ALA	A	224	3.119
PHE	A	225	2.897
ASN	A	227	4.594
ALA	A	253	4.463
ARG	A	254	1.978
VAL	A	255	4.929
THR	A	256	2.336
ASN	A	258	2.579
TYR	A	260	3.435
HIS	A	294	3.171
ALA	A	296	2.829
THR	A	297	4.962
VAL	A	298	3.370
GLY	A	299	4.443
LEU	A	300	3.368
SER	A	302	4.017
VAL	A	303	3.531
ASN	A	304	3.353
PRO	A	305	4.469
ILE	A	306	3.981

<b>LYS</b>	A	317	4.666
<b>ASN</b>	A	318	4.336
<b>ARG</b>	A	320	2.717
<b>GLU</b>	A	322	4.465
<b>VAL</b>	A	324	3.865
<b>ASN</b>	A	326	4.071

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 20.** Residuos de interfaz Bxz2-OmpATb (ligando-cadena C-24 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>VAL</b>	C	48	4.594
<b>PRO</b>	C	50	3.318
<b>SER</b>	C	51	3.391
<b>GLY</b>	C	52	3.353
<b>ARG</b>	C	53	2.717
<b>LEU</b>	C	54	3.876
<b>LEU</b>	C	55	2.579
<b>GLY</b>	C	56	4.033
<b>LEU</b>	C	57	4.979
<b>PRO</b>	C	58	2.336
<b>GLY</b>	C	59	2.671
<b>PRO</b>	C	60	4.471
<b>ILE</b>	C	61	4.311
<b>GLY</b>	C	123	3.035
<b>PRO</b>	C	127	2.969
<b>GLN</b>	C	128	2.994
<b>GLN</b>	C	134	2.556
<b>GLY</b>	C	135	1.978
<b>PRO</b>	C	136	3.215
<b>GLN</b>	C	137	2.829
<b>GLY</b>	C	138	3.813
<b>GLN</b>	C	140	3.368
<b>ARG</b>	C	143	3.531
<b>GLY</b>	C	144	4.151

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 21.**Residuos de interfaz Bxz2-HBHA (receptor-cadena A-34 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>PHE</b>	A	75	2.092
<b>THR</b>	A	76	2.619
<b>ALA</b>	A	77	3.497
<b>GLU</b>	A	78	2.397
<b>GLU</b>	A	79	3.718
<b>LEU</b>	A	80	3.344
<b>LYS</b>	A	82	4.576
<b>ALA</b>	A	83	3.829
<b>GLU</b>	A	89	3.459
<b>ALA</b>	A	90	3.372
<b>ALA</b>	A	91	3.069
<b>ARG</b>	A	94	3.382
<b>GLU</b>	A	97	3.930
<b>LEU</b>	A	98	3.140
<b>ARG</b>	A	101	3.120
<b>ALA</b>	A	104	4.696
<b>ALA</b>	A	105	3.926
<b>GLU</b>	A	107	2.180
<b>ARG</b>	A	108	2.428
<b>LEU</b>	A	109	3.504
<b>ARG</b>	A	110	2.542
<b>TYR</b>	A	125	3.790
<b>LEU</b>	A	132	1.628
<b>THR</b>	A	133	3.418

<b>GLN</b>	A	134	2.659
<b>LEU</b>	A	137	3.069
<b>VAL</b>	A	140	4.939
<b>ALA</b>	A	141	2.698
<b>THR</b>	A	144	1.961
<b>ARG</b>	A	145	4.349
<b>VAL</b>	A	147	3.711
<b>ALA</b>	A	151	3.848
<b>LEU</b>	A	154	2.438
<b>VAL</b>	A	155	4.878

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

**Anexos 22.** Residuos de interfaz Bxz2-HBHA (ligando-cadena C-27 residuos).

<b>Residuo</b>	<b>Cadena</b>	<b>Índice</b>	<b>Distancia mínima (Å)</b>
<b>ARG</b>	C	47	4.960
<b>VAL</b>	C	48	2.659
<b>ARG</b>	C	49	2.397
<b>PRO</b>	C	50	1.628
<b>SER</b>	C	51	2.092
<b>GLY</b>	C	52	2.619
<b>ARG</b>	C	53	2.698
<b>LEU</b>	C	54	3.718
<b>LEU</b>	C	55	1.961
<b>LEU</b>	C	57	3.069
<b>PRO</b>	C	58	3.848
<b>GLY</b>	C	59	4.937
<b>PRO</b>	C	60	3.382
<b>ILE</b>	C	61	2.438
<b>GLY</b>	C	62	4.170
<b>PRO</b>	C	63	3.120
<b>GLN</b>	C	64	2.972
<b>GLY</b>	C	65	2.873
<b>PRO</b>	C	66	4.268
<b>PRO</b>	C	127	3.746
<b>GLN</b>	C	128	2.180
<b>GLY</b>	C	129	3.598
<b>PRO</b>	C	130	2.428
<b>THR</b>	C	131	2.987

<b>GLY</b>	<b>C</b>	132	3.020
<b>GLN</b>	<b>C</b>	134	4.878
<b>GLN</b>	<b>C</b>	296	3.743

Obtenido del servidor HDOCK (2026).

## Anexos 23. Plantilla del micobacteriófago D29 generada en SWISS-MODEL.

### A Resultados de la plantilla

Plantillas Estructura cuaternaria Similitud de secuencia Alineación Más ▾

Target MAENDDAVLTAAVGYVYVAEAGTAAPTPAELKTIDLSDPSTWTGATGWSSVGHTRSRTLPFEGFEGGDSEVKGSWQKKLREITTEDPIDYVVVL 95

Target LHQFDEQSLGLYYGPNASTTPGVFGVKTGQTNEKAVLVVIEDGDMRLGHHAHKAGVRRDDAIELPIDDLAALPVRFTYLDHEDELPFSWINEDLF 190

Target GLSPGGGA 198

### B

#### Alineación modelo-plantilla

Model\_01 MAENDDAVLTAAVGYVYVAEAGTAAPTPAELKTIDLSDPSTWTGATGWSSVGHTRSRTLPFEGFEGGDSEVKGSWQKKLREITTEDPIDYVVVLHGFDEQSLGLYYGPNASTTPGVFGVKTGQTNEKAVLVVIEDGDMRLGHHAHKAGVRRDDAIELPIDDLAALPVRFTYLDHEDELPFSWINEDLFGLSPPGGGA

9d93.1.C MALKDDAVLTAARGVYVTAAVGTAAPTSQLKLIDLEHPEAWD-RTGWDVGHSEDDLPEFGFEGGDSEVKGSWQKKLREIVTEEIAADYVVINIDFDETALELYFGPNQSATPGIFGVKSGSVVNERALLIVINDVRLGFHARKASIKRDAISLATDEFGALPVRATFDLDYQSYNLYEWTEEDWFN-----

Obtenido del software SWISS-MODEL (2026).



**Anexos 25.** Plantilla del micobacteriófago L5 generada en SWISS-MODEL.

**A**

Resultados de la plantilla

Plantillas Estructura cuaternaria Similitud de secuencia Alineación Más ▾

Target **MAENDDAVLTAAVGVVYVGAAGTAAPTALLKTIDL**SKPETWTGATGWTSVGHTSRGTLPEFGFEGGESEVKGSWQKKLREITTEDPIDYVTVL 95

Target **LHQFDEQSLGLYYGPNASET**PGVFGVKT**GQTNEKAVLVVIEDG**MRLGHHAHKAGVRRDDAI**ELPIDDLAALPVRFTYLDHEDELP**SWINEDLF 190

Target **NVPEVPEG** 198

**B**

**Alineación modelo-plantilla**

Model\_01 **MAENDDAVLTAAVGVVYVGAAGTAAPTALLKTIDL**  
 9d93.1.C **MA**LK**DDAVL**DA**ARGVYVTA**AVGTAAPT**PSQL**KLID

Model\_01 **LSK**PETWT**GATGWT**SVGHTSRGTL**PEFGFEGGESE**  
 9d93.1.C **LEHPEAWDR**-TGWD**VGHT**SEDDL**PEFGFEGGESE**

Model\_01 **VKGSWQKKLREITTEDPIDYVTVL**LHQFDEQSLG  
 9d93.1.C **VRGSWQKKLREI**TEE**IADYVVIN**IT**OFDETA**LE

Model\_01 **LYYGP**NA**SETPGVFGVKT**-**GQTNEKAVLVVIEDGD**  
 9d93.1.C **LY**FGPN**QSATPGIFGVKSGS**VVNERALL**VIVDND**

Model\_01 **MRLGHHAHKAGVRRDDAI**ELPIDDLAAL**PVRFTYL**  
 9d93.1.C **VRLGFHARKASLKR**EDAI**SLATDEFGLPVRATFL**

Model\_01 **DHEDELP**SWINEDLF**NVPEVPEG**  
 9d93.1.C **DYQSYNLYEW**EEEDWFN-----

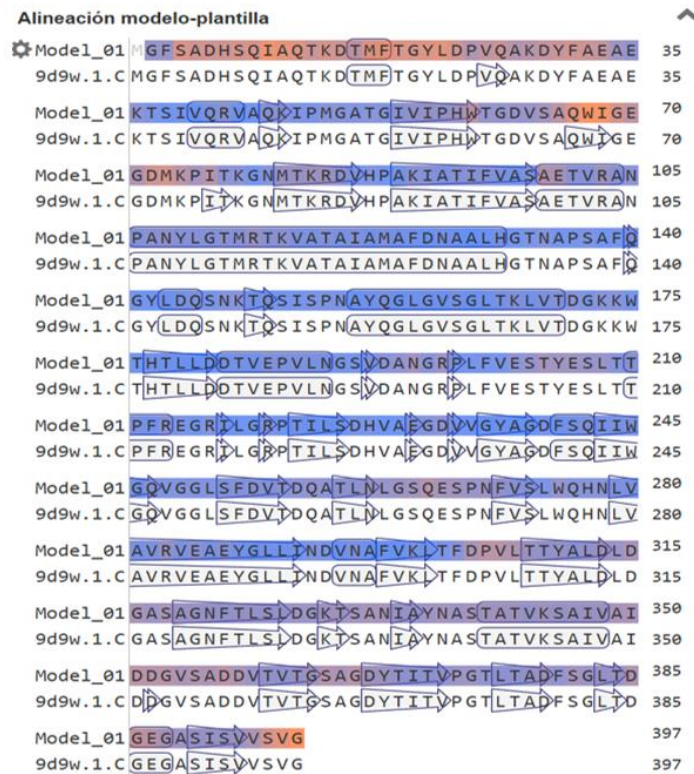
Obtenido del software SWISS-MODEL (2026).

## Anexos 26. Plantilla del micobacteriófago Bxb1 generada en SWISS-MODEL.

### A Resultados de la plantilla



### B



Obtenido del software SWISS-MODEL (2026).

## Anexos 27. Plantilla del micobacteriófago Bxz2 generada en SWISS-MODEL.

### A Resultados de la plantilla

	Plantillas	Estructura cuaternaria	Similitud de secuencia	Alineación	Más
Target	MSHGTITLLEDANRVVNTVMAQRAMREAEERLKPPIVRLWNGDMVLRGVVAGERGGDFEFTENDTGTASIQLSLDHMAKVMNFKGRDKRNVITIDKQG				
Target	ARWSGFMHDYRVVREENGDCYLDVVFKHQYEQAKHILVWCNPFRLPELQFQKLIWIFGPAKWCLLLTLFVNILRLETSLWTLPDNPLDPTWMPFSNIS				
Target	NWRNIVKPFLLGDNSTLIVFSRFQSFHDVAKKTLQDAQLTIVCRRYLHGDEPHPFEDLRGELNIGPLEDLLSLIPIRHGCLVWDIIDNSGWGETAFG				
Target	GSWLTGFIravvNIASDGMTegIDVFTGDPFPGEYYTPWFLGTSQPAPHIVFEEGPTYGKSSSEFKYYEATDTSFVAGGESMPGVNEISA AVNMGGDF				
Target	LTSLINSAMASLGAVGGATDLPPLGGMDAVAKPLYENVFLAFQEYPTLRAVGMPLPIPLLETSETGLGDFHYEGWVENATKAFTLSAFLATRAKIMET				
Target	RAHTAHTIKVSDAAPYYVGEFGYGHFWLGSRVGTTVLGFPIDTVFVERVSKIGYRWKDKGPKGWDLTEGYREPQDPVLLKFEELIQRFNGAMGQLGI				

### B

Alineación modelo-plantilla

Model_01	MSHGTITLLEDANRVVNTVMAQRAMREAEERLKPPIVRLWNGDMVLRGVVAGERGGDFEFTENDTGTASIQLSLDHMAKVMNFKGRDKRNVITIDKQG
9d93.1.1	---ADHTTLAGHQQLWDTVMKRRQKREDBRIRADQL
Model_01	VRLWNGDMVLRGVVAGERGGDFEFTENDTGTASIQ
9d93.1.1	IRLDGQVYLRGDVGERSHRFEEDENDTGTASIT
Model_01	SLDHHMAKVMNFKGRDKRNVITIDKQGRARNS
9d93.1.1	SLDHVAKWIKKGRDRNVLSVSDQGARIG
Model_01	FNDHYRVVREENGDCYLDVVFKHQYEQAKHILVWC
9d93.1.1	MDHYDLYDKEGGVYMEVVFKEQYEEIKHIVMA
Model_01	NPFRLPELQFQKLIWIFGPAKWCLLLTLFVNILR
9d93.1.1	NPFLRPELQFQKLIWIFGPAKWCLLLTLFVNILR
Model_01	ETSLWTLPDNPLDPTWMPFSNISNWRNIVKPF
9d93.1.1	ETSLWTLPDNPLDPTWMPFSNISNWRNIVKPF
Model_01	LGDNSTLIVFSRFQSFHDVAKKTLQDAQLTIVC
9d93.1.1	LDNSTLIVFSRFQSFHDVAKKTLQDAQLTIVC
Model_01	RYLHGDEPHPFEDLRGELNIGPLEDLLSLIPIRH
9d93.1.1	RYLHGDEPHPFEDLRGELNIGPLEDLLSLIPIRH
Model_01	GCLVWDIIDNSGWGETAFGGSLTGLVRAVNTIA
9d93.1.1	GCLVWDIIDNSGWGETAFGGSLTGLVRAVNTIA
Model_01	SDGMTegIDVFTGDPFPGEYYTPWFLGTSQPAPH
9d93.1.1	SDGMTegIDVFTGDPFPGEYYTPWFLGTSQPAPH
Model_01	VDEEGPTYGKSSSEFKYYEATDTSFVAGGESMPG
9d93.1.1	VDEEGPTYGKSSSEFKYYEATDTSFVAGGESMPG
Model_01	VNEISA AVNMGGDFLTSLINSAMASLGAVGGATD
9d93.1.1	VNEISA AVNMGGDFLTSLINSAMASLGAVGGATD
Model_01	LPLGGMDAVAKPLYENVFLAFQEYPTLRAVGMPL
9d93.1.1	LPLGGMDAVAKPLYENVFLAFQEYPTLRAVGMPL
Model_01	PIPLLETSETGLGDFHYEGWVENATKAFTLSAFL
9d93.1.1	PIPLLETSETGLGDFHYEGWVENATKAFTLSAFL
Model_01	ATRAKIMETRAHTAHTIKVSDAAPYYVGEFGYGH
9d93.1.1	ATRAKIMETRAHTAHTIKVSDAAPYYVGEFGYGH
Model_01	WLGSRVGTVLGFPIDTVFVERVSKIGYRWKDKGPK
9d93.1.1	WLGSRVGTVLGFPIDTVFVERVSKIGYRWKDKGPK
Model_01	GPKGWDLTEGYREPQDPVLLKFEELIQRFNGAMGQL
9d93.1.1	GPKGWDLTEGYREPQDPVLLKFEELIQRFNGAMGQL
Model_01	GI
9d93.1.1	GIL

Obtenido del software SWISS-MODEL (2026).

**Anexos 28.** Plantilla del blanco bacteriano OmpATb generada en SWISS-MODEL.

**A** Resultados de la plantilla



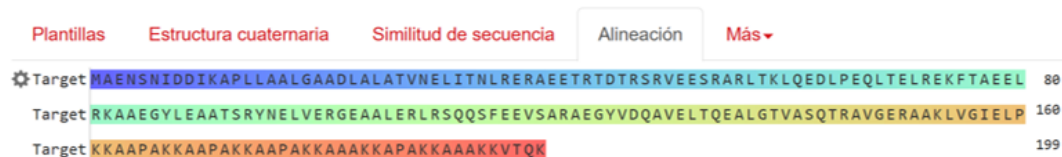
**B**



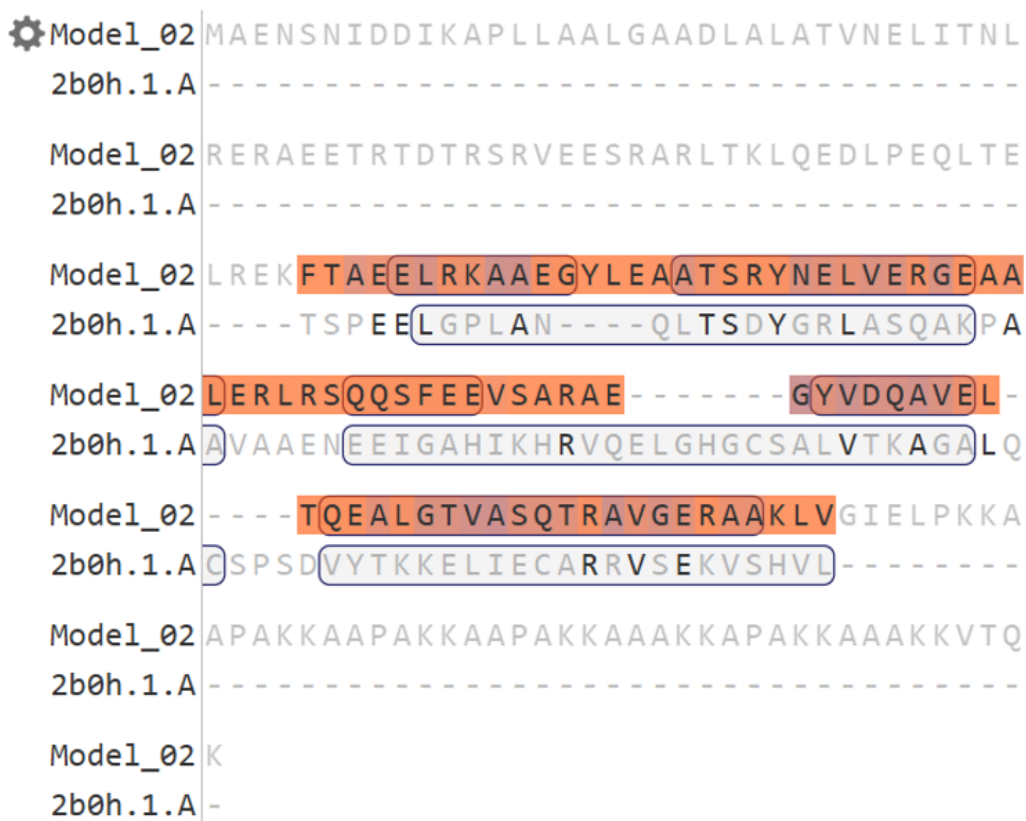
Obtenido del software SWISS-MODEL (2026).

**Anexos 29.** Plantilla del blanco bacteriano HBHA generada en SWISS-MODEL.

**A** Resultados de la plantilla



**B** Alineación modelo-plantilla



Obtenido del software SWISS-MODEL (2026).