



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Agroalimentaria y del Medio Rural

Mención: Industrias Agrarias y Alimentarias

Estudio *in silico* del uso de compuestos procedentes
de plantas aromático-medicinales como posibles aditivos
en la industria agroalimentaria

Autor

José Jorge Azara Peralta

Directores

José Francisco Martínez López

Ana María Mainar Fernández

Escuela politécnica Superior de Huesca

2026

Índice

1. Introducción.....	1
1.1. Conservación de alimentos y limitaciones de los aditivos sintéticos	1
1.2. Métodos biológicos para la conservación de alimentos.....	2
1.3. Aditivos alimentarios	3
1.4. Resistencia a los antibióticos	4
1.5. Potencial de las plantas aromático-medicinales como fuente de compuestos naturales	5
1.5.1. Extracción de aditivos naturales	7
1.6. Fundamentos del enfoque <i>in silico</i>	7
1.7. Objetivos del trabajo	10
1.7.1 Objetivos específicos.....	10
1.7.2 Introducción General ODS	11
1.7.3 Relación del presente trabajo con el ODS 2.	11
2. Marco teórico.....	12
2.1. Compuestos bioactivos presentes en plantas aromático-medicinales: aplicaciones como aditivos naturales.....	12
2.2. Compuestos seleccionados: carvacrol, timol, p-cimeno, germacreno D, β- cariofileno, quercetina	13
2.3. Microorganismos de interés alimentario	15
2.3.1. Oportunistas: <i>escherichia coli</i> , <i>klebsiella pneumoniae</i> , <i>salmonella enterica</i> , <i>campylobacter jejuni</i>	15
2.3.2. Comensales: <i>lactobacillus rhamnosus</i> (Bacterias BAL) y <i>staphylococcus</i> <i>epidermidis</i>	16
Como representantes de bacterias comensales beneficiosas se seleccionaron:	16
3. Metodología	17
3.1. Pipeline general del estudio <i>in silico</i>	17
3.1.1. Análisis inicial de compuestos seleccionados (PubChem).....	17

3.1.2. Predicción de dianas humanas (SwissTargetPrediction).....	20
3.1.3. Validación funcional de proteínas humanas (UniProtKB).....	21
3.1.4. Doble análisis evolutivo (BLASTp NCBI + BLAST UniProt).....	23
3.1.5. Confirmación estructural por dominios (Pfam / InterPro).....	23
3.1.6. Evaluación del impacto sobre comensales y patógenos.....	24
3.2. Estudio de caso: carvacrol como modelo funcional	25
3.2.1 Predicción de dianas humanas y validación funcional	26
3.2.2 Análisis evolutivo inicial BLASTp-NCBI.....	28
3.2.3 Análisis evolutivo fino: BLAST UniProt.....	31
3.2.4 Interpretación metodológica y cierre del caso.....	32
3.3. Ajustes metodológicos necesarios en compuestos con múltiples dianas: el caso de la quercetina	33
3.3.1. Desarrollo particular del caso de la quercetina	33
3.3.2. Análisis bacteriano final: caso de la quercetina.....	35
3.3.3. Comparación entre terpenos volátiles y quercetina: implicaciones mecánicas....	36
3.4. Evaluación de mecanismos inespecíficos mediante propiedades físicoquímicas	38
4. Resultados.....	39
4.1. Compendio de compuestos y dianas humanas seleccionadas.....	39
4.2. Resultados de análisis evolutivo: ortólogos bacterianos reales vs descartes.....	43
4.3. Evaluación del impacto diferencial sobre bacterias comensales y patógenas	46
4.4. Resultados de parámetros físicoquímicos: potencial de interrupción de membranas.....	48
4.5. Comparación entre compuestos: selectividad y modo de acción probable.....	49
5. Discusión	50
5.1. Valor del enfoque <i>in silico</i> en la caracterización preliminar de aditivos naturales	50
5.2. Enseñanzas del análisis ortológico y la evolución metodológica.....	50

5.3. Limitaciones, fortalezas y utilidad del protocolo desarrollado	51
5.4. Líneas futuras: validación experimental y nuevas herramientas computacionales.....	52
5.5. Aplicación a la industria alimentaria: interpretación práctica del potencial conservante.	52
6. Conclusiones.....	55
7. Bibliografía	57
8. Anexos.....	64
<i>Anexo A. Criterios de prefiltro y exclusión de las dianas descartadas en el pipeline.....</i>	<i>66</i>
<i>Anexo B. Trazabilidad del filtro de quercetina.....</i>	<i>68</i>
<i>Anexo C. Dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para cada compuesto.....</i>	<i>83</i>
<i>Anexo D. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso, con el objetivo de dar transparencia y reproducibilidad al procedimiento.....</i>	<i>87</i>
<i>Anexo E. Resultados obtenidos de BLASTp (UniProt) durante el tamiz fino.</i>	<i>106</i>
<i>Anexo F. Resultados obtenidos tras unir BLASTp (NCBI) + BLASTp (UniProt), generando una tabla integrada.</i>	<i>110</i>
<i>Anexo G. Propiedades fisicoquímicas de la membrana (SwissADME + PerMM).</i>	<i>111</i>
<i>Anexo H. Glosario de términos y abreviaturas bioinformáticas.....</i>	<i>115</i>

Yo, Jose Jorge Azara Peralta, declaro que el Trabajo de Fin de Grado que presento para su exposición y defensa es original y todas las fuentes utilizadas para su realización han sido debidamente citadas en el mismo.

En Huesca, a 20 de febrero de 2026.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Azara Peralta', written over a horizontal line.

Firma: JOSE JORGE AZARA PERALTA

Resumen

La sustitución de aditivos sintéticos por alternativas de origen natural constituye un reto prioritario en la industria agroalimentaria. Los compuestos bioactivos presentes en plantas aromático-medicinales como orégano, tomillo o romero han mostrado actividad antimicrobiana y antioxidante, aunque sus mecanismos de acción no siempre están claramente establecidos.

La hipótesis de este trabajo es que un enfoque *in silico* permite discriminar entre mecanismos de acción específicos, basados en la interacción con dianas moleculares conservadas, y mecanismos inespecíficos asociados a propiedades fisicoquímicas. Se desarrolló un pipeline computacional que combina la predicción de dianas humanas, su validación funcional, el análisis evolutivo comparado humano-bacteria mediante BLAST y confirmación estructural mediante análisis de dominios conservados, junto con la evaluación de parámetros fisicoquímicos relacionados con la disrupción de membranas.

El estudio se aplicó a compuestos terpénicos (carvacrol, timol, p-cimeno, germacreno D y β -cariofileno) y un flavonoide como la quercetina, evaluando su impacto sobre un panel de bacterias comensales y oportunistas relevantes en seguridad alimentaria. Los resultados indican que los terpenos actúan mediante mecanismos inespecíficos de disrupción de membrana, mientras que la quercetina presenta ortólogos bacterianos funcionalmente conservados en determinadas bacterias ambientales. El trabajo muestra el valor del enfoque *in silico* como herramienta discriminante en el cribado preliminar de aditivos naturales.

Palabras clave: Análisis *in silico*, aditivos alimentarios naturales y actividad antimicrobiana.

Abstract

Replacing synthetic additives with natural alternatives is a priority challenge in the agri-food industry. Bioactive compounds present in aromatic-medicinal plants such as oregano, thyme, and rosemary have shown antimicrobial and antioxidant activity, although their mechanisms of action are not always clearly established.

The hypothesis of this work is that an *in silico* approach allows discrimination between specific mechanisms of action, based on interaction with molecular targets, and non-specific mechanisms associated with physicochemical properties. A computational pipeline was developed that combines the prediction of human targets, their functional validation, comparative human-bacteria evolutionary analysis using BLAST, and structural confirmation

through conserved domain analysis, together with the evaluation of physicochemical parameters related to membrane disruption.

The study was applied to terpenoid compounds (carvacrol, thymol, p-cymene, germacrene D, and β -caryophyllene) and quercetin, evaluating their impact on a panel of commensal and opportunistic bacteria relevant to food safety. The results indicate that terpenes act through non-specific mechanisms of membrane disruption, while quercetin has functional bacterial orthologs in environmental bacteria. The work shows the value of the *in silico* approach as a discriminating tool in the preliminary screening of natural additives.

Keywords: *In silico* analysis, natural food additives and antimicrobial mechanisms.

MEMORIA

1. Introducción

1.1. Conservación de alimentos y limitaciones de los aditivos sintéticos

Los alimentos son esenciales para la vida humana, por lo que garantizar su seguridad y prolongar su vida útil constituye un objetivo fundamental de la industria agroalimentaria. Los procesos de conservación deben evitar el deterioro microbiológico y físico-químico de los alimentos sin comprometer su valor nutricional, sus propiedades sensoriales ni su inocuidad para el consumidor (Maddaloni et al., 2025).

Las enfermedades transmitidas por los alimentos continúan siendo un problema relevante de salud pública, especialmente en países en vías de desarrollo, aunque también afectan a los sistemas alimentarios de países industrializados. La principal causa de estas enfermedades es la contaminación microbiana, que puede producirse durante el procesado, el transporte o el almacenamiento de los alimentos. Tradicionalmente, el control de estos microorganismos se ha basado en el uso de conservantes químicos sintéticos, que han demostrado una elevada eficacia tecnológica. Sin embargo, el uso continuado de algunos de estos aditivos se ha asociado a posibles efectos adversos sobre la salud humana, así como a una creciente desconfianza por parte de los consumidores.

Como consecuencia de estas limitaciones, en las últimas décadas ha aumentado el interés por métodos de conservación alternativos, especialmente aquellos de origen natural, que permitan mantener la seguridad alimentaria reduciendo el empleo de aditivos sintéticos. En este contexto, la bioconservación ha emergido como una estrategia prometedora, al ofrecer soluciones eficaces frente al deterioro microbiano con un menor impacto sobre las propiedades nutricionales y organolépticas de los alimentos (Putri et al., 2024).

Entre las principales técnicas de conservación utilizadas en la actualidad se incluyen los tratamientos físicos tradicionales, como la refrigeración, la congelación, la pasteurización o la esterilización, así como métodos más recientes basados en la bioconservación. Dentro de esta última se encuentran el empleo de bacterias ácido-lácticas (BAL), la producción de

bacteriocinas, el uso de bacteriófagos y la aplicación de endolisinas, todos ellos orientados al control específico de microorganismos alterantes o patógenos.

1.2. Métodos biológicos para la conservación de alimentos

Los métodos biológicos de conservación de alimentos se basan en el uso controlado de microorganismos o de sus productos metabólicos con el fin de inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos o alterantes. Entre estos métodos, la fermentación constituye una de las estrategias más antiguas y ampliamente utilizadas en la conservación de alimentos (Holzapfel et al., 1995).

La fermentación implica el cultivo dirigido de microorganismos, principalmente bacterias ácido-lácticas (BAL), que transforman componentes del alimento y generan un entorno desfavorable para el desarrollo de microorganismos patógenos. Este efecto se debe, entre otros factores, a la producción de ácidos orgánicos, compuestos antimicrobianos y a la competencia por nutrientes y espacio, lo que contribuye a la reducción del deterioro microbiano y a la mejora de la estabilidad del producto. Este efecto ha sido ampliamente descrito en la literatura sobre bioconservación y fermentación alimentaria (Gálvez et al., 2014).

Los agentes biológicos empleados en la industria alimentaria pueden clasificarse en dos grandes grupos (Singh, 2018):

- **Cultivos iniciadores**, utilizados para iniciar y controlar el proceso de fermentación, responsables del desarrollo de las características sensoriales propias del alimento, como el sabor, el aroma y la textura.
- **Cultivos protectores**, cuya función principal es inhibir o limitar el crecimiento de microorganismos patógenos o alterantes, sin modificar de forma significativa las propiedades organolépticas del alimento.

Estos métodos biológicos representan una alternativa eficaz y cada vez más demandada frente al uso exclusivo de conservantes químicos, y constituyen una base conceptual relevante para el estudio de nuevas estrategias de bioconservación basadas en compuestos naturales.

1.3. Aditivos alimentarios

Los aditivos alimentarios son sustancias que no se consumen como alimentos en sí mismos ni se utilizan como ingredientes característicos de los alimentos, y cuya incorporación a los productos alimenticios responde a un propósito tecnológico específico, como la mejora de la conservación, el aspecto, el sabor o la textura.

En función de su finalidad, los aditivos alimentarios se clasifican en diferentes categorías, entre las que se incluyen conservantes, aditivos nutricionales, colorantes, aromatizantes, texturizantes y otros agentes tecnológicos.

El uso de aditivos suscita cierto recelo entre los consumidores, lo que ha motivado el establecimiento de estrictos marcos regulatorios por parte de las autoridades competentes, como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), encargada de evaluar su seguridad, establecer límites de ingesta diaria admisible (IDA) y regular su uso y etiquetado en la Unión Europea (EFSA, 2012), como se muestra en la figura 1.1. Estos organismos realizan evaluaciones periódicas de seguridad, establecen límites de ingesta diaria admisible (IDA) y regulan tanto el uso como el etiquetado de los aditivos alimentarios, con el objetivo de garantizar la protección de la salud pública.



Figura 1.1. Alimentos con aditivos alimentarios etiquetados con sus números E. Fuente: EFSA (2021)

En este contexto, los aditivos alimentarios de origen natural han adquirido una creciente relevancia como posibles alternativas a los aditivos sintéticos, al percibirse como opciones más seguras y alineadas con las demandas actuales del consumidor. Estos compuestos permiten mejorar el sabor, el color o la textura de los alimentos de forma natural, contribuyendo además a estrategias de etiquetado más limpio (*clean label*).

Entre los aditivos naturales más estudiados destacan los antioxidantes, los antimicrobianos, los colorantes y los edulcorantes, muchos de los cuales proceden de matrices vegetales ampliamente utilizadas en la alimentación.

Por otro lado, los subproductos agroalimentarios representan una fuente emergente de compuestos con potencial uso como aditivos naturales, en línea con los principios de economía circular y sostenibilidad. La valorización de estos subproductos permite optimizar los recursos agrícolas, minimizar residuos y obtener ingredientes funcionales de interés, lo que justifica la necesidad de su investigación y desarrollo (Maddaloni et al., 2025).

1.4. Resistencia a los antibióticos

Los antibióticos han supuesto una revolución en la medicina moderna, siendo indispensables para el control de las enfermedades infecciosas. A lo largo de la historia han salvado millones de vidas; sin embargo, en la actualidad existe una amenaza creciente que compromete su eficacia: la resistencia a los antibióticos.

La resistencia antibiótica se define como la capacidad de una bacteria para sobrevivir o multiplicarse en presencia de concentraciones de antibiótico que, en condiciones normales, serían letales. Desde la introducción y el uso masivo de estos fármacos, se ha producido un aumento sostenido y global de la prevalencia de bacterias resistentes, tanto en el ámbito clínico como en el comunitario (Prestinaci et al., 2015).

Entre los ejemplos más preocupantes se encuentra la diseminación mundial de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), que comprometen la eficacia de los antibióticos β -lactámicos de última línea, incluidos los carbapenémicos. Asimismo, se ha observado un incremento significativo de la resistencia a antibióticos críticos como la vancomicina en especies como *Enterococcus faecium*, así como la aparición de resistencias emergentes a daptomicina y linezolid, lo que limita gravemente las opciones terapéuticas disponibles.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024) ha alertado repetidamente sobre el impacto de la resistencia antimicrobiana a nivel global, promoviendo campañas como la mostrada en la figura 1.2. En particular, la proliferación de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes y ultrarresistentes ha puesto en riesgo los avances logrados en el control de la tuberculosis, especialmente en regiones con sistemas sanitarios frágiles.



Figura 1.2. Campaña para reducir consumo excesivo de antibióticos de la OMS. Fuente: OMS (2024)

Finalmente, la resistencia a los antibióticos no se limita a bacterias causantes de infecciones clínicas, sino que también se ha observado un aumento notable de la colonización intestinal en personas sanas por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Este fenómeno ha alcanzado dimensiones casi pandémicas, estimándose que más de mil millones de personas están colonizadas a nivel mundial, lo que representa un importante reservorio de resistencia en la población general (Alós, 2014).

1.5. Potencial de las plantas aromático-medicinales como fuente de compuestos naturales

Los aditivos naturales se obtienen a partir de fuentes biológicas como plantas, animales o microorganismos y se emplean en la industria alimentaria con el objetivo de mejorar la conservación, el aspecto, el sabor o la calidad de los alimentos. A diferencia de los aditivos sintéticos, estos compuestos se extraen mediante procesos considerados naturales, como la fermentación, la extracción física o la purificación de fracciones bioactivas.

Entre los aditivos naturales más relevantes se encuentran aquellos de origen vegetal, microbiano, animal, fúngico y procedentes de algas, siendo especialmente destacables los extractos vegetales ricos en compuestos fenólicos y terpénicos, ampliamente estudiados por su actividad antioxidante y antimicrobiana.

Desde el punto de vista funcional, los aditivos naturales pueden clasificarse principalmente como:

- antioxidantes naturales,
- antimicrobianos naturales,
- colorantes o tintes naturales,
- edulcorantes naturales.

Debido a su amplio uso en la industria alimentaria, la utilización de aditivos, incluidos los de origen natural, está sujeta a una estricta regulación para garantizar la seguridad del consumidor. En el ámbito de la Unión Europea, el principio de quantum satis establece que los aditivos deben emplearse en la cantidad mínima necesaria para lograr el efecto tecnológico deseado, sin comprometer la seguridad alimentaria ni superar los niveles considerados seguros según la evaluación de riesgo realizada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority, 2008).

No obstante, la eficacia de los aditivos naturales puede verse afectada durante los procesos de conservación y almacenamiento de los alimentos. Durante estas etapas, los compuestos bioactivos pueden sufrir modificaciones físicas, químicas o bioquímicas que disminuyen su actividad. Entre los compuestos más sensibles destacan los polifenoles y el ácido ascórbico, ampliamente utilizados por su capacidad antioxidante.

En el caso de los polifenoles, la principal vía de degradación durante el almacenamiento es la oxidación, que puede producirse tanto por mecanismos enzimáticos como no enzimáticos. Factores como la presencia de oxígeno, la exposición a la luz y las temperaturas elevadas favorecen estos procesos, junto con reacciones adicionales como la hidrólisis de polifenoles glicosilados, la reacción de Maillard o la fotooxidación. Aunque las propiedades antioxidantes de los polifenoles permiten proteger los lípidos frente a la oxidación, en determinadas condiciones estos compuestos pueden oxidarse preferentemente, generando efectos contrarios a los deseados y reduciendo su eficacia como aditivos naturales (Maddaloni et al., 2025).

1.5.1. Extracción de aditivos naturales

La creciente demanda de productos sostenibles y de origen natural ha impulsado el desarrollo de estrategias para la extracción de compuestos bioactivos a partir de materias primas vegetales y subproductos agroalimentarios. Este enfoque permite no solo obtener antioxidantes y agentes antimicrobianos de interés industrial, sino también ofrecer una alternativa más ecológica y alineada con los principios de economía circular, al minimizar la generación de residuos durante el procesado.

Entre los principales compuestos bioactivos extraídos de matrices vegetales se encuentran los polifenoles (flavonoides, taninos, estilbenos y lignanos), así como otros grupos de interés tecnológico como carotenoides, tocoferoles, polipéptidos bioactivos y compuestos terpénicos. Estos metabolitos secundarios presentan una amplia gama de propiedades funcionales, destacando su capacidad antioxidante y antimicrobiana.

La extracción de polifenoles y otros compuestos bioactivos puede realizarse mediante diferentes métodos y utilizando diversos disolventes, los cuales influyen de manera decisiva en el rendimiento, la composición y la calidad del extracto final. En la selección de los disolventes y técnicas de extracción es fundamental considerar criterios de seguridad alimentaria y sostenibilidad ambiental, priorizando el uso de disolventes no tóxicos y procesos respetuosos con el medio ambiente.

Los extractos naturales obtenidos se emplean como aditivos con el objetivo de mejorar la calidad y prolongar la vida útil de los alimentos. Se ha demostrado que estos extractos contienen compuestos bioactivos como flavonoides, taninos, polifenoles y terpenos, capaces de ejercer efectos antioxidantes y antimicrobianos, reduciendo la oxidación de componentes sensibles y limitando la proliferación microbiana en matrices alimentarias (Maddaloni et al., 2025).

1.6. Fundamentos del enfoque *in silico*

En los últimos años, el uso de herramientas *in silico* se ha consolidado como un enfoque complementario esencial en múltiples ámbitos de la investigación aplicada, incluyendo los sectores farmacéuticos, químico y, de forma creciente, el agroalimentario. Estos métodos computacionales permiten integrar información química, biológica y fisicoquímica con

el objetivo de realizar cribados preliminares, generar hipótesis mecanísticas y orientar la toma de decisiones antes de la validación experimental, reduciendo costes, tiempos y el uso innecesario de recursos.

Desde el punto de vista regulatorio, diversas agencias internacionales han promovido la incorporación de métodos computacionales como apoyo a la evaluación de sustancias. En el ámbito europeo, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha recomendado el uso de modelos *in silico* en la evaluación preliminar de riesgos y en la priorización de sustancias, en el marco de sus estrategias de modernización científica y en consonancia con la aplicación del principio de las 3Rs (Replacement, Reduction and Refinement) en la experimentación científica (EFSA, 2021). De forma paralela, la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA), en el marco del reglamento REACH, acepta el uso de modelos computacionales como QSAR y enfoques de *read-across* como primera línea de evaluación para la caracterización de peligros, fomentando una cultura regulatoria favorable a la modelización predictiva (EFSA, 2021) según se aprecia en la figura 1.3.

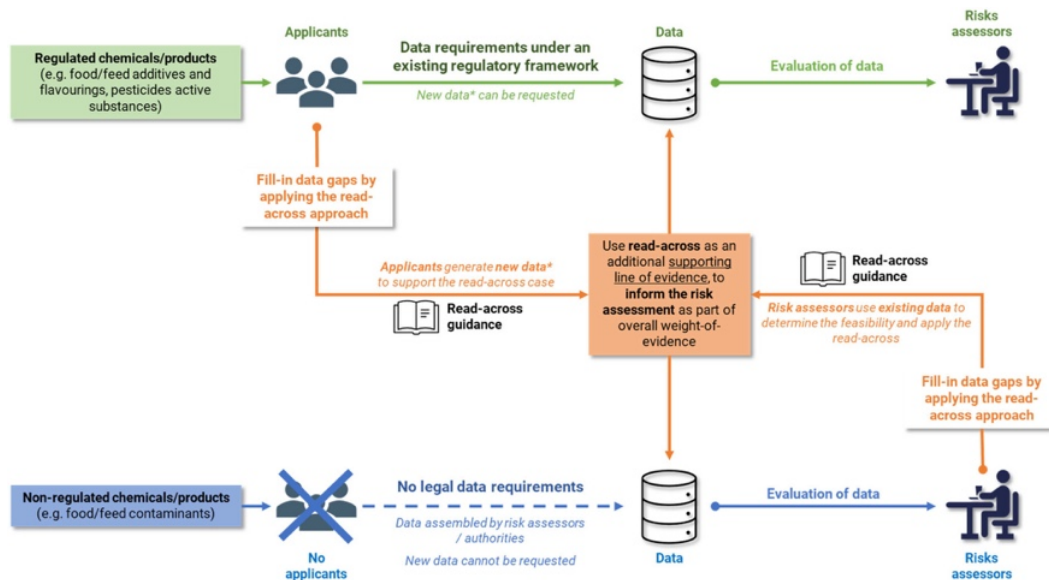


Figura 1.3. Esquema de enfoques *in silico* estudiados por parte de EFSA Fuente: EFSA (2021)

En Estados Unidos, organismos como la Food and Drug Administration (FDA) y la Environmental Protection Agency (EPA) han impulsado iniciativas similares, promoviendo el uso de ensayos *in silico* e *in vitro* para el cribado de sustancias, la evaluación de seguridad y la reducción de ensayos experimentales tradicionales (FDA, 2020). Programas como Tox21 y ToxCast constituyen ejemplos consolidados de esta tendencia, aunque desarrollada

principalmente en contextos biomédicos y medioambientales, resulta conceptualmente transferible al ámbito de los aditivos y conservantes alimentarios (EPA, 2022).

Este contexto regulatorio y científico se enmarca, además, en un proceso más amplio de digitalización industrial, donde conceptos como los gemelos digitales (digital twins) están adquiriendo un papel central. En la industria agroalimentaria, los gemelos digitales se emplean para modelizar procesos productivos, fermentaciones, cadenas de frío, control de calidad y predicción de vida útil de los alimentos. En este escenario, los estudios *in silico* a nivel molecular, como los desarrollados en este trabajo, pueden integrarse como módulos de conocimiento mecanístico dentro de sistemas más complejos, aportando información sobre el modo de acción de compuestos bioactivos y contribuyendo a estrategias de diseño racional de procesos y formulaciones (Grieves & Vickers, 2017).

Desde una perspectiva formativa y profesional, este enfoque pone de manifiesto que el uso de herramientas *in silico* no debe considerarse exclusivo del ámbito de la bioinformática o de perfiles altamente especializados. Por el contrario, un ingeniero agrónomo con formación en tecnología alimentaria, al adquirir conocimientos básicos en modelización computacional y análisis de datos biológicos, puede desempeñar un papel activo en equipos multidisciplinares orientados a la innovación, la seguridad alimentaria y el desarrollo de productos sostenibles. En este sentido, el aprendizaje asociado a la aplicación de metodologías *in silico* resulta especialmente relevante, independientemente de que los modelos desarrollados se encuentren o no plenamente validados.

En coherencia con estos planteamientos, la selección de las herramientas computacionales empleadas en este trabajo responde a los objetivos específicos planteados y a la necesidad de abordar distintos niveles de análisis de forma integrada. Se utilizaron herramientas de predicción de bioactividad basadas en similitud química (SwissTargetPrediction), bases de datos específicas para la validación funcional de proteínas (UniProtKB), métodos de análisis evolutivo comparado mediante alineamiento de secuencias (BLASTp en NCBI y UniProt), plataformas de análisis de dominios conservados (Pfam/InterPro) y herramientas de caracterización fisicoquímica y de interacción con membranas (SwissADME y PerMM). Estas herramientas, ampliamente empleadas en investigación biomédica y cada vez más presentes en estudios aplicados al ámbito alimentario, permitieron construir un *pipeline in silico* integrador orientado a discriminar entre mecanismos de acción específicos e inespecíficos de compuestos naturales con potencial uso como aditivos alimentarios (Verdouw et al., 2015).

1.7. Objetivos del trabajo

El objetivo general del presente trabajo **es desarrollar y aplicar un enfoque *in silico* integrador** para el análisis del modo de acción de compuestos bioactivos procedentes de plantas aromático-medicinales, evaluando su potencial como aditivos naturales en la industria agroalimentaria.

1.7.1 Objetivos específicos

1. **Seleccionar** compuestos naturales representativos de plantas aromático-medicinales con bioactividad documentada, mediante revisión bibliográfica y bases de datos especializadas.
2. **Definir** un panel de microorganismos relevantes en seguridad y deterioro alimentario, incluyendo bacterias oportunistas y comensales de interés agroalimentario.
3. **Aplicar** un pipeline *in silico* para la predicción preliminar de dianas moleculares humanas, como punto de partida para el análisis mecanístico de los compuestos seleccionados.
4. **Evaluar** la conservación evolutiva de las posibles dianas mediante análisis comparativo humano-bacteria, integrando BLASTp, validación en UniProt y confirmación estructural por dominios.
5. **Discriminar** entre mecanismos de acción específicos e inespecíficos, combinando análisis de ortología funcional y propiedades fisicoquímicas relacionadas con la interacción con membranas.
6. **Valorar** el potencial de los compuestos estudiados como candidatos a aditivos alimentarios, interpretando los resultados desde una perspectiva biológica, evolutiva y aplicada a la industria agroalimentaria.

1.7.2 Introducción General ODS

En este trabajo está contemplado uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) propuestos por la Organización de Las Naciones Unidas (ONU) en el marco de la Agenda 2020-2030.

ODS N°2: “Para 2030, poner fin al hambre y asegurar el acceso de todas las personas, en particular los pobres y las personas en situaciones vulnerables, incluidos los lactantes, a una alimentación sana, nutritiva y suficiente durante todo el año”. (Figura 1.4),

La posibilidad de utilizar aditivos de origen natural, en cambio de los sintéticos, contribuye de forma innegable a una alimentación más sana y a largo plazo (Organización de las Naciones Unidas, 2023).



Figura 1.4. ODS número 2 planteado por la ONU. Fuente: Organización de las Naciones Unidas (2021)

1.7.3 Relación del presente trabajo con el ODS 2.

El ODS 2 (Hambre Cero) persigue no solo aumentar la producción de alimentos, sino también garantizar su disponibilidad, seguridad y calidad a lo largo de toda la cadena alimentaria, reduciendo las pérdidas asociadas al deterioro microbiano durante el almacenamiento, el transporte y la distribución (Organización de las Naciones Unidas, 2023).

Diversos estudios han señalado que una proporción significativa de los alimentos producidos a nivel mundial se pierde antes de llegar al consumidor final, en gran medida debido a la acción de microorganismos alterantes y patógenos. En este sentido, el uso de agentes antimicrobianos constituye una estrategia clave para prolongar la vida útil de los alimentos. El empleo de compuestos de origen natural como alternativa o complemento a los conservantes sintéticos puede contribuir simultáneamente a la reducción del desperdicio alimentario y a la mejora del impacto ambiental asociado a los sistemas de conservación (Kumar et al., 2025).

El creciente interés de los consumidores por alimentos más naturales y por la reducción del uso de aditivos sintéticos ha impulsado la investigación sobre compuestos bioactivos presentes en plantas aromático-medicinales. Entre ellos, el carvacrol, componente mayoritario

de diversos aceites esenciales, ha mostrado una amplia evidencia experimental de actividad antimicrobiana y antioxidante.

Diversos trabajos han demostrado la capacidad de los aceites esenciales y de sus componentes mayoritarios para inhibir el crecimiento de bacterias y hongos, así como para ejercer efectos antioxidantes comparables a los estándares de referencia. En particular, el aceite esencial de orégano y su componente principal, el carvacrol, han mostrado una elevada eficacia incluso a bajas concentraciones, con un efecto especialmente notable frente a microorganismos fúngicos (Ibáñez et al., 2020).

En este contexto, el presente trabajo contribuye al ODS 2 desde una perspectiva metodológica y formativa, proponiendo un enfoque *in silico* que permite analizar y discriminar el modo de acción de compuestos naturales con potencial uso como aditivos alimentarios. Este tipo de aproximaciones computacionales puede servir como herramienta de apoyo para el diseño racional de estrategias de conservación más eficientes y sostenibles, orientadas a reducir el deterioro microbiano de los alimentos y, en consecuencia, las pérdidas asociadas a la cadena agroalimentaria.

2. Marco teórico

2.1. Compuestos bioactivos presentes en plantas aromático-medicinales: aplicaciones como aditivos naturales

Las plantas aromático-medicinales constituyen una fuente relevante de compuestos bioactivos con interés creciente en la industria agroalimentaria, especialmente como alternativas naturales a los aditivos sintéticos. Entre estos compuestos se incluyen principalmente terpenos, fenoles, flavonoides y otros metabolitos secundarios, caracterizados por presentar actividades antimicrobianas, antioxidantes y, en algunos casos, antiinflamatorias o antibiofilm (Nieto, 2017). Estas propiedades los convierten en candidatos potenciales para su aplicación como conservantes, aromatizantes o agentes funcionales en alimentos.

Los aceites esenciales y extractos vegetales obtenidos a partir de plantas como orégano (*Origanum vulgare*), tomillo (*Thymus vulgaris*), romero (*Rosmarinus officinalis* / *Salvia rosmarinus*), clavo (*Syzygium aromaticum*) o canela (*Cinnamomum verum*) han sido

ampliamente estudiados debido a su riqueza en compuestos bioactivos y a su uso tradicional en (Burt, 2004). En particular, los monoterpenos fenólicos (como carvacrol y timol), los monoterpenos hidrocarbonados (como *p*-cimeno) y los sesquiterpenos (como germacreno D o β -cariofileno) se encuentran entre los componentes más frecuentes y relevantes desde el punto de vista tecnológico y biológico.

Diversos estudios han demostrado que estos compuestos pueden inhibir el crecimiento de bacterias patógenas y alterantes de los alimentos, reducir procesos oxidativos y contribuir a la mejora de la vida útil de los productos alimentarios. No obstante, pese a la abundancia de datos experimentales sobre su eficacia, los mecanismos de acción responsables de dichas actividades no siempre están claramente establecidos. En muchos casos, se asume un efecto antimicrobiano inespecífico asociado a la interacción con la membrana bacteriana, mientras que en otros se postulan interacciones más específicas con proteínas o rutas metabólicas concretas (Hyldgaard, 2012).

En este contexto, resulta especialmente relevante abordar el estudio de estos compuestos desde una perspectiva mecanística que permita discriminar entre efectos específicos e inespecíficos. El análisis *in silico* ofrece una vía complementaria para explorar estas cuestiones, facilitando la integración de información química, biológica y evolutiva, y permitiendo una evaluación preliminar del potencial de los compuestos bioactivos como aditivos naturales antes de su validación experimental (Raut & Karuppaiyl, 2014).

2.2. Compuestos seleccionados: carvacrol, timol, *p*-cimeno, germacreno D, β -cariofileno, quercetina

Los compuestos seleccionados para este estudio se eligieron atendiendo a criterios de relevancia tecnológica, evidencia científica previa y diversidad estructural. En primer lugar, se priorizaron moléculas presentes de forma mayoritaria en plantas aromático-medicinales de uso alimentario, dado que los efectos biológicos descritos para los aceites esenciales y extractos vegetales suelen estar asociados a sus componentes principales.

En segundo lugar, se buscó incluir compuestos con estructuras químicas diferenciadas, representativos de distintas familias de metabolitos secundarios, con el fin de evaluar posibles diferencias en su modo de acción. En este sentido, se seleccionaron monoterpenos fenólicos (carvacrol y timol), un monoterpeno hidrocarbonado (*p*-cimeno), sesquiterpenos (germacreno D y β -cariofileno) y un flavonoide no volátil (quercetina).

Finalmente, todos los compuestos considerados cuentan con evidencia bibliográfica previa de actividad antimicrobiana, antioxidante o bioactiva relevante en el contexto de la conservación de alimentos, así como con antecedentes de uso o presencia en matrices alimentarias. La Tabla 2.2 resume las principales plantas que contienen estos compuestos, su contenido típico, el tipo de aditivo potencial y las referencias bibliográficas clave que respaldan su selección.

Tabla 2.2. Principales plantas que contienen compuestos estudiados.

Compuesto	Plantas que lo contienen (nombre común / nombre científico)	Contenido típico (%)	Tipo de aditivo	Referencias clave
Carvacrol	Orégano (<i>Origanum vulgare</i>), Tomillo (<i>Thymus vulgaris</i> quimiotipo carvacrol), Ajowan (<i>Trachyspermum ammi</i>)	40–80% orégano; 30–60% tomillo; 45–55% ajowan	Antimicrobiano + Aromatizante	(Burt, 2004) (Holley & Patel, 2005) (Can Baser, 2008)
Timol	Tomillo (<i>Thymus vulgaris</i> quimiotipo timol), Orégano (<i>Origanum vulgare</i>), Ajowan (<i>Trachyspermum ammi</i>)	20–60% tomillo; 5–20% orégano; 30–40% ajowan	Antimicrobiano + Aromatizante	(Marchese, 2016) (Can Baser, 2008) (Burt, 2004)
p-Cimeno	Orégano (<i>O. vulgare</i>), Tomillo (<i>T. vulgaris</i>), Comino (<i>Cuminum cyminum</i>), Alcaravea (<i>Carum carvi</i>), Coriandro (<i>Coriandrum sativum</i>)	5–15% según especie	Aromatizante + Cofactor antimicrobiano	(Can Baser, 2008) (Bassolé & Juliani, 2012)
δ-Germacreno (Germacreno D)	Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i> / <i>Salvia rosmarinus</i>), Tomillo (<i>T. vulgaris</i>), Lavanda (<i>Lavandula angustifolia</i>), Árbol del té (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	5–20% según planta	Aromatizante + Bioactivo	(Burt, 2004) (Russo, 2013)
β-Cariofileno	Clavo (<i>Syzygium aromaticum</i>), Canela (<i>Cinnamomum verum</i>), Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>), Orégano (<i>O. vulgare</i>), Romero (<i>R. officinalis</i>)	5–30% según especie	Aromatizante + Antiinflamatorio suave	(Can Baser, 2008) (Gertsch, 2008)
Quercetina	Orégano (<i>O. vulgare</i>), Romero (<i>R. officinalis</i>), Tomillo (<i>T. vulgaris</i>), Salvia (<i>Salvia officinalis</i>), Laurel (<i>Laurus nobilis</i>)	0.1–1% en hoja seca	Antioxidante natural	(Heim, 2002) (Rice-Evans, 1996)

2.3. Microorganismos de interés alimentario

Para la evaluación del impacto potencial de los compuestos estudiados, se seleccionó un panel representativo de microorganismos de interés en el ámbito de la seguridad y conservación alimentaria. Este panel incluye tanto bacterias oportunistas asociadas a enfermedades transmitidas por alimentos como bacterias comensales beneficiosas ampliamente utilizadas o presentes en procesos alimentarios.

La selección de los microorganismos incluidos en este estudio se realizó atendiendo a su relevancia en seguridad alimentaria y salud pública, considerando tanto su papel en el deterioro de alimentos como su implicación en la transmisión de resistencias antimicrobianas. Para ello, se tuvieron en cuenta las clasificaciones y recomendaciones del Grupo de Expertos *Ad Hoc* en Asesoramiento sobre Antimicrobianos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2024), los informes conjuntos de la EFSA y el ECDC, así como la lista de antimicrobianos de importancia crítica publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024).

2.3.1. Oportunistas: *escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae*, *salmonella enterica*, *campylobacter jejuni*.

Las bacterias oportunistas incluidas en este estudio fueron:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Salmonella enterica*
- *Campylobacter jejuni*

Estas especies representan algunos de los principales agentes causales de enfermedades transmitidas por alimentos a nivel mundial. *Salmonella spp.* y *Campylobacter spp.* son zoonosis alimentarias ampliamente documentadas, asociadas al consumo de productos de origen animal contaminados y responsables de un elevado número de brotes gastrointestinales.

Escherichia coli forma parte de la microbiota intestinal habitual en humanos y animales de sangre caliente, pero determinadas cepas pueden causar infecciones graves. En el ámbito agroalimentario, *E. coli* se utiliza además como indicador del nivel de resistencia antimicrobiana en sistemas de producción animal y de la posible transferencia de genes de resistencia a lo largo de la cadena alimentaria.

Klebsiella pneumoniae se incluyó debido a su creciente relevancia como patógeno oportunista asociado a resistencias múltiples, especialmente a carbapenémicos, y a su detección ocasional en alimentos y entornos de procesado.

2.3.2. Comensales: *Lactobacillus rhamnosus* (Bacterias BAL) y *Staphylococcus epidermidis*.

Como representantes de bacterias comensales beneficiosas se seleccionaron:

- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Staphylococcus epidermidis*

Las bacterias ácido-lácticas (BAL), como *Lactobacillus rhamnosus*, son microorganismos Gram positivos ampliamente utilizados en la industria alimentaria, especialmente en procesos de fermentación. Estas bacterias contribuyen a la conservación de los alimentos mediante la producción de ácido láctico y otros metabolitos con actividad antimicrobiana, como bacteriocinas, además de mejorar las propiedades sensoriales y la estabilidad del producto final.

Lactobacillus rhamnosus se incluyó como modelo de bacteria comensal beneficiosa y representativa de las BAL, debido a su amplio uso industrial y a su consideración como microorganismo seguro.

Por su parte, *Staphylococcus epidermidis* forma parte de la microbiota normal humana y se ha utilizado como modelo de bacteria comensal Gram positiva en estudios de interacción microbiana y evaluación de selectividad antimicrobiana. Ambas especies están clasificadas como GRAS (Generally Recognized As Safe) o cuentan con estatus de seguridad reconocido, lo que justifica su inclusión en estudios orientados a aplicaciones alimentarias.

3. Metodología

Los criterios de prefiltro, exclusión y trazabilidad aplicados durante el desarrollo del pipeline *in silico* y los detalles de los protocolos utilizados en las distintas herramientas computacionales, se recogen de forma estructurada en los Anexos A–C. Estos anexos tienen carácter metodológico y de apoyo, y permiten seguir el recorrido completo de cada diana a lo largo del análisis sin sobrecargar el cuerpo principal de la memoria.

3.1. Pipeline general del estudio *in silico*

Este trabajo propone un proceso (pipeline) *in silico* unificado para la identificación y el estudio preliminar de posibles dianas bacterianas asociadas a compuestos presentes en plantas aromático-medicinales con aplicación en la industria agroalimentaria. El enfoque integra herramientas de predicción de dianas humanas, validación funcional de proteínas, análisis evolutivo comparado humano–bacteria y evaluación ecológica del posible impacto sobre bacterias comensales y oportunistas. De forma complementaria, el pipeline incorpora el análisis de mecanismos de acción inespecíficos basados en propiedades fisicoquímicas, descrito en la Sección 3.4.

El pipeline se desarrolló de manera iterativa, ajustando progresivamente los criterios de selección y validación a medida que avanzaba el análisis. Este planteamiento permitió identificar tanto las fortalezas como las limitaciones del enfoque cuando se aplica a compuestos con mecanismos de acción diversos. En este sentido, el objetivo del pipeline no es sustituir la validación experimental, sino priorizar hipótesis biológicamente plausibles, discriminar entre mecanismos de acción específicos e inespecíficos y descartar artefactos frecuentes en estudios *in silico* con compuestos naturales.

Las distintas fases del pipeline y las herramientas empleadas en cada una de ellas se describen en detalle en los apartados siguientes (Secciones 3.1.1 a 3.1.5).

3.1.1. Análisis inicial de compuestos seleccionados (PubChem)

Para la selección y caracterización de compuestos se utiliza la base de datos de Pubchem (National Center for Biotechnology Information, 2025).



Figura 3.1. Logo de la base de datos PubChem. *Fuente: National Center for Biotechnology Information (2025)*

PubChem (Figura 3.1) es una base de datos de compuestos químicos, de carácter abierta y propiedad del Instituto Nacional de Salud (NIH). Se dice “abierta” debido a que los usuarios pueden introducir sus datos científicos para que puedan utilizarlos.

PubChem contiene información principalmente de moléculas pequeñas, pero también moléculas más grandes, como nucleótidos, carbohidratos, lípidos, péptidos y macromoléculas modificadas químicamente. De todo esto se tienen datos sobre estructuras químicas, identificadores, propiedades químicas y físicas, actividades biológicas, patentes, salud, seguridad, datos de toxicidad y muchos otros aspectos.

Los registros de PubChem proceden de cientos de fuentes de datos. Algunos ejemplos son: agencias gubernamentales, proveedores de productos químicos, editoriales de revistas científicas y muchos más.

Actualmente con el fin de ofrecer una mejor experiencia al usuario, se creó una interfaz de búsqueda química unificada, la cual admite la búsqueda de texto, de estructuras y fórmulas moleculares, dentro de las colecciones de datos de PubChem.

Con todo lo anterior dicho, esta base de datos es un recurso útil y fiable para la búsqueda de los datos necesarios, estos han sido: los SMILES, fórmula molecular y masa molar (National Center for Biotechnology Information, 2025).

A continuación, se muestra todos compuestos seleccionados y documentados:

Monoterpenoides

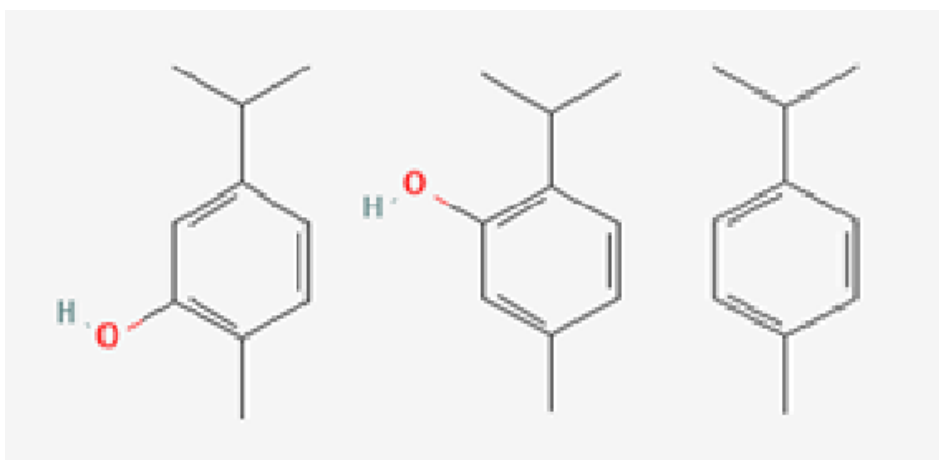


Figura 3.2. Estructura molecular en 2D de Carvacrol, Timol y p-cimeno. Fuente: PubChem (2025)

Tabla 3.1. Parámetros químicos básicos del compuesto carvacrol, timol y p-cimeno obtenidos de PubChem.

Compuesto	SMILES	Fórmula molecular / Masa molar
Carvacrol	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	$C_{10}H_{14}O$ / 150.22 g/mol
Timol	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	$C_{10}H_{14}O$ / 150.22 g/mol
p-cimeno	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	$C_{10}H_{14}$ / 134.22 g/mol

Terpenos cíclicos

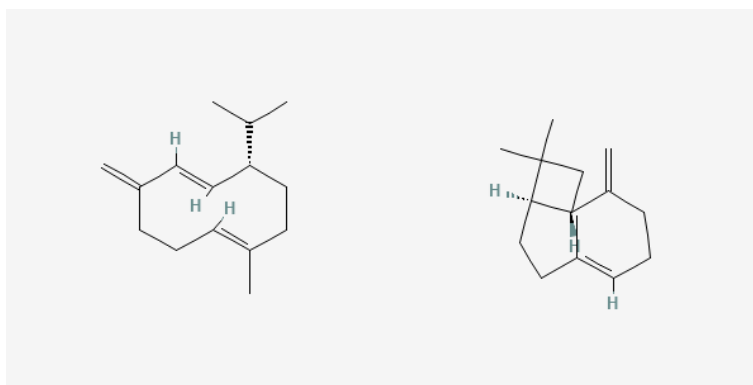


Figura 3.3. Estructura molecular en 2D de Germacreno D y β -Cariofileno.

Fuente: PubChem (2025)

Tabla 3.2. Parámetros químicos básicos del compuesto germacreno D y β -Cariofileno obtenidos de PubChem.

Compuesto	SMILES	Fórmula molecular / Masa molar
germacreno D	<chem>C/C/1=C\CCC(=C)/C=C/[C@@H](CC1)C(C)C</chem>	C ₁₅ H ₂₄ / 204.35 g/mol
β -Cariofileno	<chem>C/C/1=C\CCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	C ₁₅ H ₂₄ / 204.35 g/mol

Quercetina

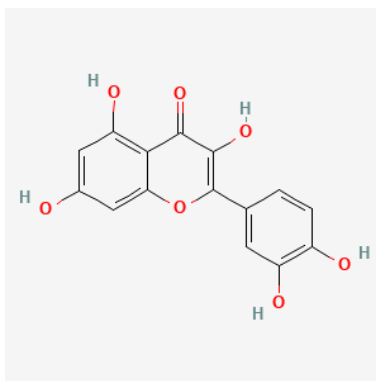


Figura 3.4. Estructura molecular en 2D de Quercetina

Fuente: PubChem (2025)

Tabla 3.3. Parámetros químicos básicos del compuesto quercetina obtenidos de PubChem.

SMILES	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
Masa molar	302.23 g/mol

3.1.2. Predicción de dianas humanas (SwissTargetPrediction)

La predicción inicial de dianas humanas se realizó utilizando la herramienta *SwissTargetPrediction* (STP), una plataforma *online* diseñada para estimar posibles dianas moleculares de pequeñas moléculas bioactivas en humanos y roedores a partir de su similitud estructural con compuestos previamente caracterizados. El método combina descriptores

químicos bidimensionales (SMILES) con datos de bioactividad conocidos, permitiendo generar hipótesis preliminares sobre posibles mecanismos moleculares de acción (Daina et al., 2019).

Esta herramienta resulta especialmente útil en fases tempranas de cribado *in silico*, ya que permite proponer posibles interacciones proteína–ligando, sugerir mecanismos subyacentes a una bioactividad observada y anticipar posibles efectos no deseados de moléculas conocidas.

Para cada compuesto seleccionado (carvacrol, timol, *p*-cimeno, germacreno D, β -cariofileno y quercetina), se obtuvieron listas de proteínas humanas candidatas, incluyendo la siguiente información:

- Nombre de la proteína
- Identificador UniProt
- Clase funcional
- Probabilidad asignada por STP

Se estableció como criterio de inclusión una **probabilidad > 0,04** en SwissTargetPrediction para generar el conjunto inicial de dianas humanas candidatas. Este umbral, comúnmente empleado en estudios exploratorios *in silico* con compuestos naturales, permite mantener un enfoque sensible en fases tempranas del análisis, evitando la exclusión prematura de posibles dianas relevantes. Este valor no debe interpretarse como evidencia directa de interacción real, sino como un criterio operativo para generar un conjunto inicial de candidatos (Gfeller et al., 2014).

Las dianas predichas mediante STP constituyen únicamente un punto de partida y fueron posteriormente sometidas a validación funcional y análisis evolutivo en las validaciones y análisis evolutivos siguientes del pipeline.

3.1.3. Validación funcional de proteínas humanas (UniProtKB)

UniProtKB es una base de datos curada de proteínas que integra información funcional, estructural y evolutiva procedente de múltiples fuentes experimentales y computacionales. En este trabajo se utilizó como referencia para la validación funcional mínima de las dianas humanas predichas, permitiendo verificar la función molecular, la pertenencia a familias proteicas, la presencia de dominios conservados y el estado de revisión de cada entrada. Su

uso garantiza que el análisis posterior se base en proteínas bien caracterizadas y biológicamente plausibles (UniProt Consortium, 2023).



Figura 3.5. Logo de la base de datos UniProt. *Fuente: UniProt Consortium (2023)*

Las dianas humanas predichas por la STP se sometieron a una validación funcional mínima mediante consulta manual de UniProtKB, con el objetivo de asegurar la calidad y coherencia biológica de las proteínas antes del análisis evolutivo.

Para cada proteína se revisaron la función molecular descrita, la clase proteica, la familia y dominios anotados (Pfam/InterPro), la presencia de motivos catalíticos conocidos y el estado de revisión (Swiss-Prot frente a TrEMBL)

En esta fase no se aplicaron aún criterios de conservación evolutiva ni se excluyeron dianas por su ausencia de equivalentes bacterianos. El objetivo fue descartar únicamente proteínas mal caracterizadas o con anotaciones ambiguas, manteniendo una aproximación neutra y evitando introducir sesgos prematuros en el pipeline.

3.1.4. Doble análisis evolutivo (BLASTp NCBI + BLAST UniProt)

Con el fin de evaluar si las dianas humanas seleccionadas presentan posibles ortólogos bacterianos, se realizó un análisis evolutivo en dos etapas complementarias mediante la herramienta BLASTp (Basic Local Alignment Search Tool for proteins).

BLASTp es una herramienta ampliamente utilizada para identificar similitudes entre secuencias proteicas y evaluar relaciones evolutivas entre proteínas de distintos organismos. En una primera fase (tamiz grueso), cada proteína humana validada se utilizó como query en BLASTp (NCBI) frente a bases de datos proteicas bacterianas. Para cada alineamiento se registraron el porcentaje de identidad, la cobertura, el valor E y la anotación funcional.

En una segunda fase (tamiz fino), los alineamientos aceptados se volvieron a analizar mediante BLASTp en UniProtKB, utilizando bases de datos curadas (Swiss-Prot y proteomas de referencia). Este segundo filtro permitió confirmar la pertenencia a la misma familia proteica y eliminar artefactos derivados de anotaciones incompletas o proteínas truncadas (Rost, 1999).

Se consideraron candidatos preliminares aquellos alineamientos que cumplieron simultáneamente identidad $\geq 40\%$, cobertura $\geq 70\%$ y valor $E \leq 1 \times 10^{-5}$, rangos comúnmente aceptados para inferir homología funcional en proteínas distantes evolutivamente (Pearson, 2013).

La justificación de este umbral de identidad conservador se apoya en el caso ilustrativo de la anhidrasa carbónica II humana (CA2 Anexo A), donde alineamientos con alta cobertura y bajo valor E correspondían a proteínas bacterianas pertenecientes a familias estructuralmente distintas, evidenciando analogía funcional y no ortología evolutiva.

3.1.5. Confirmación estructural por dominios (Pfam / InterPro)

Los candidatos que superaron el doble análisis BLAST se sometieron a una confirmación estructural mediante comparación de dominios y motivos catalíticos, utilizando las anotaciones de Pfam e InterPro, plataformas especializadas en la identificación y anotación

de dominios proteicos conservados, que representan unidades estructurales y funcionales fundamentales dentro de las proteínas.

En concreto, el análisis de dominios se realizó a partir de las anotaciones disponibles en UniProtKB y NCBI, que integran información procedente de Pfam e InterPro, permitiendo evaluar la conservación estructural y funcional de las proteínas sin necesidad de consultar dichas plataformas de forma independiente.

En el contexto de este trabajo, estas herramientas se utilizaron para confirmar si los alineamientos detectados mediante BLAST correspondían a proteínas que compartían el mismo dominio catalítico y, por tanto, podían considerarse ortólogos funcionales reales, frente a analogías estructurales sin conservación evolutiva.

Para que un alineamiento fuese considerado ortólogo funcional probable, debía cumplir:

1. Conservación del dominio catalítico principal.
2. Presencia de motivos funcionales equivalentes.
3. Función molecular coherente y anotada de forma consistente.

La distinción entre ortología funcional (mismo dominio, misma función) y analogía (función similar, pero dominio distinto), fue esencial para descartar falsos positivos, incluso cuando los criterios BLAST eran favorables.

3.1.6. Evaluación del impacto sobre comensales y patógenos

Finalmente, las proteínas bacterianas confirmadas como ortólogos funcionales se clasificaron, según su pertenencia a bacterias **comensales** u **oportunistas** .

Este punto permitió evaluar si la interacción del compuesto podría:

- afectar a patógenos
- comprometer bacterias beneficiosas
- no tener impacto directo sobre la microbiota de interés.

La interpretación ecológica se realizó de forma cualitativa, integrando los resultados evolutivos con el contexto biológico y alimentario.

La Tabla 3.4. recoge el panel de bacterias seleccionadas para este estudio con su correspondiente tipología.

Tabla 3.4. Panel de bacterias

Nombre científico	Tipo
<i>Escherichia coli</i>	Oportunista
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Oportunista
<i>Salmonella enterica</i>	Oportunista
<i>Campylobacter jejuni</i>	Oportunista
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Comensal
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Comensal

3.2. Estudio de caso: carvacrol como modelo funcional

Con el fin de mostrar de la forma más clara y didáctica posible la aplicación del pipeline realizado *in silico* y descrito en el apartado 3.1, se seleccionó el carvacrol como compuesto modelo, permitiendo explicar paso a paso los criterios de selección, descarte e interpretación de los resultados que se utilizaron más adelante en el análisis del resto de moléculas. Dicho procedimiento se aplicó también a todos los compuestos estudiados (Tabla 2.2).

El carvacrol es un monoterpeno fenólico presente en muchas de las plantas aromático-medicinales usadas en la industria alimentaria, como el orégano (*Origanum vulgare*) y el tomillo (*Thymus vulgaris*), además de ser un compuesto con una conocida actividad antimicrobiana. Estas características hacen que sea el candidato lógico para validar la metodología propuesta (Burt, 2004).

3.2.1 Predicción de dianas humanas y validación funcional

En una primera etapa, las posibles dianas humanas del carvacrol se identificaron mediante SwissTargetPrediction, Tabla 3.5. obteniéndose un conjunto inicial de 27 proteínas candidatas. Se descartaron aquellas predicciones con probabilidades inferiores a 0,04, empleando este valor como umbral exploratorio de cribado inicial. Las dianas restantes se sometieron a validación funcional mediante consulta en UniProtKB y revisión bibliográfica, priorizando aquellas proteínas con función bien caracterizada y evidencia previa de interacción con carvacrol.

La presencia de evidencia bibliográfica se consideró un criterio de apoyo, pero no se interpretó como confirmación de un mecanismo antimicrobiano específico, ni como indicio de conservación evolutiva hacia bacterias, aspectos que se evaluaron en etapas posteriores del pipeline.

Entre las dianas identificadas se incluyen enzimas implicadas en procesos inflamatorios y metabólicos, canales iónicos y proteínas de transporte o unión. En concreto, se ha descrito la inhibición de las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 por carvacrol, con una actividad comparable frente a ambas isoformas, lo que sugiere una interacción relativamente fuerte, pero de carácter inespecífico (Marsik et al., 2006). Asimismo, el carvacrol ha sido caracterizado como agonista del canal iónico TRPA1, al que se atribuyen efectos antiinflamatorios y protectores en modelos de mucosa intestinal (Alvarenga et al., 2016).

Otras dianas seleccionadas incluyen la anhidrasa carbónica II (CA2), para la cual se han descrito efectos inhibidores por parte de fenoles naturales como el carvacrol sobre distintas isoformas humanas (Taslimi et al, 2017), así como la albúmina sérica, utilizada como sistema de encapsulación o transporte del carvacrol en estudios experimentales orientados a evaluar sus efectos biológicos en modelos celulares. ALB no se considera diana

farmacológica, se incluye como control de unión inespecífica y artefacto (Khodavandi et al., 2024). Del mismo modo, se han identificado citocromos P450 humanos implicados en el metabolismo oxidativo del carvacrol y compuestos relacionados, descritos en sistemas heterólogos de expresión (Krause et al., 2021).

Tabla 3.5. Dianas humanas predichas para carvacrol mediante SwissTargetPrediction y aceptación.

Proteína humana	UniProt ID	Clase funcional	Probabilidad STP	Decisión
PTGS1	P23219	Oxidoreductase	0,94	Seleccionada
TRPA1	O75762	Voltage-gated ion channel	0,25	Seleccionada
HTR2B	P41595	Family A G protein-coupled receptor	0,05	Descartada
CA2	P00918	Lyase	0,05	Seleccionada
HDAC6	Q9UBN7	Eraser	0,05	Descartada
CA4	P22748	Lyase	0,05	Descartada
AR	P10275	Nuclear receptor	0,04	Descartada
ALB	P02768	Secreted protein	0,04	Seleccionada
CYP19A1	P11511	Cytochrome P450	0,04	Seleccionada
JAK1	P23458	Kinase	0,04	Descartada
JAK2	O60674	Kinase	0,04	Descartada
PRKCA	P17252	Kinase	0,04	Descartada
AURKA	O14965	Kinase	0,04	Descartada
SLC6A3	Q01959	Electrochemical transporter	0,04	Descartada
TYR	P14679	Oxidoreductase	0,04	Seleccionada
FLT3	P36888	Kinase	0,04	Descartada
DRD5	P21918	Family A G protein-coupled receptor	0,04	Descartada
DRD3	P35462	Family A G protein-coupled receptor	0,04	Descartada
HDAC8	Q9BY41	Eraser	0,04	Descartada
HSD11B1	P28845	Enzyme	0,04	Descartada
IDO1	P14902	Enzyme	0,04	Descartada
HTR6	P50406	Family A G protein-coupled receptor	0,04	Descartada
ESRRG	P62508	Nuclear receptor	0,04	Descartada
NOS1	P29475	Enzyme	0,04	Descartada
NOS3	P29474	Enzyme	0,04	Descartada
CHRM2	P08172	Family A G protein-coupled receptor	0,04	Descartada
CHRM1	P11229	Family A G protein-coupled receptor	0,04	Descartada

Finalmente, se ha descrito actividad inhibidora del carvacrol frente a la tirosinasa, una enzima clave en procesos de melanogénesis y oxidación, lo que refuerza la diversidad funcional de las proteínas humanas con las que este compuesto puede interactuar (Brotzman et al., 2018).

En conjunto, estas 6 dianas humanas (Tabla 3.6.) representan una muestra heterogénea de proteínas con funciones bien caracterizadas en sistemas eucariotas. Su selección en esta fase del estudio responde a criterios de plausibilidad funcional y trazabilidad bibliográfica, constituyendo el punto de partida para el análisis evolutivo posterior, donde se evalúa de forma explícita la existencia o ausencia de ortólogos bacterianos funcionales conservados.

Tabla 3.6. Dianas humanas seleccionadas para carvacrol (STP + validación UniProtKB + apoyo bibliográfico).

Target	Common name	UniProt ID	Target Class	Probability*
Cyclooxygenase-1	PTGS1	P23219	Oxidoreductase	0,936391357
Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1	TRPA1	O75762	Voltage-gated ion channel	0,254594305
Carbonic anhydrase II	CA2	P00918	Lyase	0,053517944
Serum albumin	ALB	P02768	Secreted protein	0,043918633
Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	Cytochrome P450	0,043918633
Tyrosinase	TYR	P14679	Oxidoreductase	0,043918633

3.2.2 Análisis evolutivo inicial BLASTp-NCBI

Las seis dianas humanas validadas en la validación anterior se utilizaron como entrada para un análisis BLASTp frente a la base de datos no redundante del NCBI, restringiendo la búsqueda a secuencias bacterianas. Este análisis constituyó el primer tamiz amplio del pipeline, orientado a identificar posibles proteínas bacterianas con similitud significativa respecto a las dianas humanas seleccionadas.

De acuerdo con los criterios metodológicos definidos en el apartado 3.1, se consideraron candidatos preliminares únicamente aquellos alineamientos que cumplieran simultáneamente los siguientes requisitos cuantitativos:

porcentaje de identidad $\geq 40 \%$

cobertura del alineamiento $\geq 70 \%$

valor $E \leq 1 \times 10^{-5}$

Asimismo, se descartaron alineamientos basados predominantemente en regiones hidrofóbicas, proteínas de unión inespecífica o secuencias sin una anotación funcional clara, al no representar homología funcional plausible.

Como resultado de este primer filtrado, únicamente la albúmina sérica humana (ALB) mostró un número relevante de alineamientos bacterianos que cumplían parcialmente los criterios cuantitativos establecidos, permitiendo su avance al siguiente nivel de análisis evolutivo. El resto de las dianas humanas del carvacrol no presentaron alineamientos bacterianos compatibles y fueron descartadas en esta fase. Lo esencial de este punto es el descarte de PTGS1.

En la Tabla 3.7. se muestran resultados representativos del análisis BLASTp (NCBI) para la diana ALB, ilustrando la diversidad de alineamientos obtenidos, así como la aplicación práctica de los criterios de aceptación y descarte empleados en este primer tamiz. Aunque algunos hits superan la identidad y cobertura, no hay conservación de dominio y función con unión inespecífica.

Se considera un artefacto bioinformático porque la similitud BLAST es alta, pero se debe a un tamaño grande de la proteína, regiones conservadas estructurales generales y propiedades fisicoquímicas inespecíficas. No hay coherencia funcional, la albúmina bacteriana no cumple la misma función biológica que la humana, no es una diana catalítica y no explica un mecanismo antimicrobiano plausible (Ghuman et al., 2005).

ALB ilustra bien la necesidad del segundo filtro, pero no es una buena hipótesis mecanística.

Por el contrario, PTGS1 si es una hipótesis mecanística, descartada tempranamente. Tiene sentido mecanístico como enzima catalítica, con un mecanismo claro y evidencia bibliográfica con carvacrol (Bohnert & Gan, 2013).

No presenta ortólogos bacterianos funcionales ya que falla en BLASTp (NCBI) y no supera el tamiz grueso. PTGS1 es una buena hipótesis mecanística específica, que el pipeline descarta correctamente, lo cual demuestra que el método funciona.

Tabla 3.7. Resultados representativos del BLASTp (NCBI) para ALB (carvacrol)

Accession NCBI	Organismo	Identidad	Cobertura	E	Cumple
8A9Q_A	Escherichia coli	97,265	99,32	0	NO
WP_326015105.1	Streptomyces endophyticus	75,987	89,64	0	NO
MCQ7718328.1	Salmonella enterica	75,658	87,01	0	NO
MCQ7718330.1	Salmonella enterica	74,056	85,88	0	NO
MFG1577828.1	Staphylococcus aureus	85,754	93,02	0	NO
WP_306394440.1	Telluria beijingensis	74,444	85,19	1,22E-140	SI
WP_410438983.1	Lonsdalea quercina	41,423	57,3	3,06E-134	NO
WP_152309147.1	Raoultella ornithinolytica	78,75	88,75	1,69E-78	SI
WP_336506440.1	Klebsiella pneumoniae	81,356	94,92	4,68E-61	SI
WP_316975532.1	Marinobacter xestospongiae	85,047	93,46	4,89E-54	SI
MDL0756779.1	Yersinia pestis	62,774	81,02	1,34E-53	SI
MDL1389284.1	Yersinia pestis	62,222	80,74	1,08E-51	SI
WP_227630751.1	Klebsiella pneumoniae	73,276	87,93	6,55E-49	SI
WP_336506432.1	Klebsiella pneumoniae	75,238	83,81	4,9E-44	SI
KKX60063.1	Pseudomonas putida	45,638	67,79	1,51E-37	NO
PPS66845.1	Streptomyces sp. 46	43,21	62,96	3,72E-37	NO
WP_138430334.1	Streptomyces	43,21	62,96	4,8E-37	NO
MGV7580419.1	Mycobacterium kansasii	81,25	90	1,77E-35	SI
WP_159188248.1	Klebsiella pneumoniae	80	92,94	3,41E-35	SI
KKX63674.1	Pseudomonas putida	55,932	72,03	6,76E-31	SI
WP_152670416.1	Pseudomonas putida	46,4	68	3,74E-29	NO
WP_129590211.1	Roseovarius nitratireducens	77,778	91,67	1,12E-26	SI
WP_306394440.1	Telluria beijingensis	25,49	43,92	6,19E-15	NO
WP_235431836.1	Pseudomonas putida	51,471	72,06	1,31E-11	SI
WP_159732972.1	Methylosinus sp. Ce-a6	42,308	64,1	1,68E-10	NO
WP_336506432.1	Klebsiella pneumoniae	31,522	52,17	5	NO

3.2.3 Análisis evolutivo fino: BLAST UniProt

La única diana humana que superó el tamiz grueso del análisis BLASTp (NCBI), correspondiente a la albúmina sérica humana (ALB), se sometió a un segundo análisis evolutivo utilizando la herramienta BLAST integrada en UniProtKB. En este caso, la búsqueda se restringió a proteomas bacterianos de referencia y a proteínas curadas, con el objetivo de confirmar la robustez de los resultados obtenidos previamente mediante el uso de una base de datos más controlada y con anotaciones funcionales de mayor calidad.

Los resultados obtenidos (Tabla 3.8.) mostraron alineamientos con valores de identidad elevados y valores E muy bajos; sin embargo, dichos alineamientos no cumplieron de forma conjunta los criterios de identidad, cobertura y coherencia funcional establecidos para considerar una ortología funcional plausible. En particular, las proteínas bacterianas identificadas correspondían a familias proteicas distintas y presentaban funciones biológicas diferentes, a pesar de compartir regiones estructurales o dominios generales asociados a proteínas de unión inespecífica.

La falta de coincidencia funcional entre los alineamientos obtenidos en NCBI y los resultados del BLAST en UniProt, junto con la ausencia de conservación de dominios catalíticos equivalentes, llevó a descartar la existencia de ortólogos bacterianos funcionales reales para la diana ALB en este segundo nivel de análisis.

En consecuencia, esta diana no superó el tamiz fino, lo que implicó la finalización del análisis ortológico para el carvacrol, de acuerdo con el protocolo establecido.

Tabla 3.8. Resultados del BLAST UniProt para ALB (carvacrol)

Accession UniProt	Organismo	Identidad %	E-value	Coincide con NCBI
WP_306394440.1	<i>Telluria beijingensis</i>	74,444	1,22E-140	NO
WP_152309147.1	<i>Raoultella ornithinolytica</i>	78,75	1,69E-78	NO
WP_336506440.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	81,356	4,68E-61	NO
WP_316975532.1	<i>Marinobacter xestospongiae</i>	85,047	4,89E-54	NO
MDL0756779.1	<i>Yersinia pestis</i>	62,774	1,34E-53	NO
MDL1389284.1	<i>Yersinia pestis</i>	62,222	1,08E-51	NO

Accession UniProt	Organismo	Identidad %	E-value	Coincide con NCBI
WP_227630751.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	73,276	6,55E-49	NO
WP_336506432.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	75,238	4,9E-44	NO
MGV7580419.1	<i>Mycobacterium kansasii</i>	81,25	1,77E-35	NO
WP_159188248.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	80	3,41E-35	NO
KKX63674.1	<i>Pseudomonas putida</i>	55,932	6,76E-31	NO
WP_129590211.1	<i>Roseovarius nitratireducens</i>	77,778	1,12E-26	NO
WP_235431836.1	<i>Pseudomonas putida</i>	51,471	1,31E-11	NO

En consecuencia, esta diana no superó esta etapa, lo que implicó la finalización del análisis ortológico para el carvacrol, de acuerdo con el protocolo establecido.

3.2.4 Interpretación metodológica y cierre del caso

La ausencia de ortólogos bacterianos funcionales conservados para las dianas humanas asociadas al carvacrol indica que su actividad antimicrobiana descrita experimentalmente no se basa en la inhibición específica de proteínas bacterianas homólogas a las humanas. Por el contrario, estos resultados apuntan a la implicación de mecanismos alternativos de acción.

El carvacrol se utilizó como caso de estudio para ilustrar el comportamiento del pipeline frente a distintos tipos de dianas humanas predichas. Algunas, como PTGS1, fueron descartadas en fases tempranas por ausencia total de conservación evolutiva con bacterias, a pesar de su relevancia biológica en humanos. Otras, como la albúmina sérica (ALB), superaron filtros iniciales debido a similitudes inespecíficas ampliamente conocidas, pero fueron descartadas en etapas posteriores al no representar ortología funcional real. Ambos escenarios refuerzan el carácter discriminante del enfoque propuesto.

Este resultado no representa un fallo del pipeline propuesto, sino que constituye un ejemplo representativo del valor discriminante del enfoque *in silico* desarrollado. En particular, el análisis permitió descartar de forma racional mecanismos de acción específicos basados en dianas proteicas conservadas y orientar la interpretación hacia mecanismos inespecíficos,

como la disrupción de membranas bacterianas, que se analizan en detalle en el apartado 3.4 mediante el estudio de propiedades fisicoquímicas.

Las tablas incluidas en esta sección resumen los resultados clave necesarios para el seguimiento del proceso de decisión, mientras que los datos completos de los análisis BLAST, alineamientos y parámetros detallados se recogen en los Anexos. Esta estrategia garantiza la transparencia, la trazabilidad del análisis y la comprensión del razonamiento metodológico seguido en este caso de estudio.

3.3. Ajustes metodológicos necesarios en compuestos con múltiples dianas: el caso de la quercetina

3.3.1. Desarrollo particular del caso de la quercetina

Para este caso particular, se utilizó el procedimiento estándar detallado con anterioridad, añadiendo alguna variación. Primero se introdujo el SMILES de la quercetina en SwissTargetPrediction, siguiendo la predicción STP, esto generó 104 dianas humanas. Debido a la gran cantidad de datos obtenidos, se decidió por aplicar prefiltros. La trazabilidad del prefiltro de quercetina se detalla en Anexo B (las tablas extendidas del caso), lo que supone pasar de 104 dianas humanas iniciales con buenos resultados en los indicadores de corte que se establecieron, a 83 en la primera parte del prefiltro por Target Class, a 11 con la segunda parte del prefiltro y finalmente a 4 dianas humanas (Tabla 3.9.) obtenidas en la validación UniProt que son las únicas que pasan al análisis evolutivo fino (Blast NCBI y Blast UNIPROT).

Tabla 3.9. Dianas humanas obtenidas en la validación UniProt que son las únicas que pasan al análisis evolutivo fino

UniProt ID	Nombre	Función	Función definida	Pasa a BLASTp
P27695	APEX1	Endonucleasa AP; reparación por escisión de bases del ADN	Sí (función principal clara)	SI
P05089	ARG1	Arginasa; ciclo de la urea	Sí	SI
Q04760	GLO1	Glioxalasa I; desintoxicación del metilglioxal	Sí (enzima metabólica con función principal bien caracterizada)	SI
P29372	MPG	Glicosilasa de ADN; reparación por escisión de bases	Sí	SI

El análisis evolutivo de la quercetina permitió identificar una única diana humana (APEX1) con ortólogos bacterianos funcionales confirmados. Estos ortólogos corresponden a **exodeoxyribonucleasas III**, proteínas altamente conservadas implicadas en la reparación del ADN. Sin embargo, las especies bacterianas identificadas no pertenecen al panel de bacterias comensales ni oportunistas de interés agroalimentario, por lo que no se prevé un impacto directo sobre éstas.

En el caso de compuestos como la quercetina, es necesario tener en cuenta que efectivamente si tiene dianas conservadas, pero no forman parte de las bacterias seleccionadas y no se puede inferir efecto selectivo a través de las dianas específicas.

El caso de la quercetina ilustra cómo el pipeline propuesto permite discriminar entre dianas aparentemente plausibles y aquellas que presentan una conservación evolutiva real, evitando interpretaciones erróneas basadas únicamente en la predicción inicial de dianas humanas.

3.3.2. Análisis bacteriano final: caso de la quercetina

Tras la aplicación del pipeline *in silico* a la quercetina, únicamente cuatro dianas humanas (Tabla 3.9), superaron la validación funcional mínima en UniProtKB y fueron sometidas al análisis evolutivo mediante BLASTp (NCBI) y BLAST UniProt:

- ARG1
- GLO1
- MPG
- APEX1

El análisis BLASTp mostró que ARG1 no presentaba homólogos bacterianos que cumplieran los criterios mínimos de identidad y cobertura, por lo que fue descartada en esta fase. En el caso de GLO1 y MPG, aunque se detectaron múltiples hits bacterianos en BLASTp, estos no superaron simultáneamente los filtros de identidad, cobertura y coincidencia, por lo que fueron descartados como posibles ortólogos funcionales.

Únicamente la diana APEX1 (P27695) superó de forma consistente los filtros BLAST. Para esta proteína se identificaron dos proteínas bacterianas anotadas como exodeoxyribonuclease III, que presentaron valores de identidad y cobertura superiores a los umbrales establecidos, E-values bajos y coincidencia entre las bases de datos NCBI y UniProt como se muestra en la tabla 4.4.

La evaluación funcional y estructural confirmó una alta coherencia funcional entre la proteína humana APEX1 (tabla 3.10) y las proteínas bacterianas identificadas, compartiendo la misma actividad enzimática (EC 3.1.11.2), además de la pertenencia a la familia de las AP endonucleasas / ExoIII, con conservación del dominio catalítico Ape1-like. En consecuencia, estas proteínas bacterianas se clasificaron como ortólogos funcionales probables de APEX1 (tabla 3.11).

Tabla 3.10. Evidencia de dominios y función de la diana APEX1.

UniProt ID	Proteína	Función	Número EC	Familia / Dominio	Código NCBI Proteína	Nombre Proteína
P27695	Nucleasa reparadora del ADN/regulador redox APEX1	Hidrólisis del enlace N-glicosídico de la desoxirribosa para extirpar la 3-metiladenina y la 7-metilguanina del polímero de ADN dañado formado por lesiones de alquilación..	3.1.11.2 y 3.1.21	Pertenece a la familia de enzimas reparadoras del ADN AP/ExoA.	WP_124796954.1	exodeoxyribonuclease III
P27695	Nucleasa reparadora del ADN/regulador redox APEX1	Hidrólisis del enlace N-glicosídico de la desoxirribosa para extirpar la 3-metiladenina y la 7-metilguanina del polímero de ADN dañado formado por lesiones de alquilación..	3.1.11.2 y 3.1.21	Pertenece a la familia de enzimas reparadoras del ADN AP/ExoA..	WP_427169089.1	exodeoxyribonuclease III

Tabla 3.11. Evidencia de familia y conclusión sobre diana APEX1.

UniProt ID	Función	Familia / Dominio	Coherencia y ortólogo	Comentario
P27695	Actividad nucleasa y reparación del ADN	Ape1-like_AP-endo. Subfamilia humana Ape1-like de la familia ExoIII de endonucleasas apurínicas/apirimidínicas (AP); cd09087	ALTA / Si	Proteína bacteriana anotada como exodeoxyribonuclease III, con EC 3.1.11.2 idéntico al humano APEX1. Presenta dominio AP endonuclease (Ape1-like) conservado y función equivalente en reparación del ADN. Se considera un ortólogo funcional claro.
P27695	Enzima multifuncional reparadora del ADN similar a la exonucleasa III de <i>Escherichia coli</i>	pe1-like_AP-endo. Subfamilia humana Ape1-like de la familia ExoIII de endonucleasas apurínicas/apirimidínicas (AP); cd09088	ALTA / Si	Homólogo bacteriano de APEX1 perteneciente a la familia ExoIII/AP endonuclease, con conservación del dominio catalítico, función de reparación del ADN y EC 3.1.11.2. Ortología funcional confirmada.

No obstante, las bacterias en las que se identificaron estos ortólogos no pertenecen al panel de microorganismos comensales u oportunistas de interés agroalimentario definido en este trabajo. Por tanto, a pesar de la existencia de ortólogos bacterianos funcionales, no se predice un impacto directo de la quercetina sobre las bacterias del panel estudiado a través de mecanismos específicos basados en dianas proteicas conservadas.

3.3.3. Comparación entre terpenos volátiles y quercetina: implicaciones mecanísticas

El análisis comparativo entre los terpenos volátiles estudiados (carvacrol, timol, p-cimeno, germacreno D y β -cariofileno) y la quercetina pone de manifiesto dos patrones mecanísticos claramente diferenciados, que reflejan tanto la naturaleza química de los compuestos como su interacción con los sistemas biológicos.

En el caso de los terpenos volátiles, el pipeline de identificación de dianas mostró una ausencia de ortólogos bacterianos funcionales en las especies del panel alimentario. Este resultado, no indica una limitación del enfoque, sino es coherente con la evidencia experimental descrita en la literatura, que atribuye la actividad antimicrobiana de estos compuestos principalmente a mecanismos inespecíficos, como la disrupción de la bicapa lipídica, el aumento de la permeabilidad de membrana y la alteración del potencial electroquímico. El análisis de propiedades fisicoquímicas (logP, TPSA, ΔG de inserción en membrana) reforzó esta interpretación, mostrando perfiles compatibles con una fuerte interacción con membranas bacterianas.

Por otro lado, la quercetina, molécula de mayor tamaño y elevada polaridad, tuvo un comportamiento diferente. Aunque la predicción inicial de dianas humanas mediante SwissTargetPrediction generó un gran número de candidatos, la aplicación de filtros funcionales y evolutivos permitió disminuir este conjunto. El análisis final reveló la existencia de una sola diana con ortólogos bacterianos funcionales confirmados (APEX1), asociados a mecanismos de reparación del ADN. Sin embargo, la ausencia de estos ortólogos en las bacterias comensales y oportunistas del panel sugiere que la quercetina no ejerce su actividad antimicrobiana principal a través de dianas específicas conservadas en estos microorganismos.

En conjunto, estos resultados evidencian que el pipeline desarrollado no solo permite identificar posibles dianas bacterianas cuando estas existen, sino que también es capaz de descartar de forma justificada mecanismos específicos cuando la conservación evolutiva no se mantiene. Esta capacidad discriminatoria resulta especialmente valiosa para diferenciar entre compuestos cuya actividad se basa en interacciones inespecíficas con la membrana, como los terpenos, y aquellos que podrían actuar mediante mecanismos más específicos, como ocurre parcialmente en el caso de la quercetina.

3.4. Evaluación de mecanismos inespecíficos mediante propiedades fisicoquímicas

Para evaluar la plausibilidad de mecanismos de acción inespecíficos, se realizó un análisis de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos estudiados, como complemento al análisis ortológico descrito en los apartados previos. Este enfoque es especialmente relevante para compuestos antimicrobianos naturales cuya actividad no depende de la inhibición de una diana molecular concreta, sino de interacciones físicas globales con la membrana bacteriana, ampliamente descritas en la literatura para terpenos y componentes de aceites esenciales (Burt, 2004).

Las propiedades fisicoquímicas se calcularon mediante herramientas *in silico* de libre acceso ampliamente utilizadas en química médica y biofísica de membranas, incluyendo SwissADME, Molinspiration y PerMM (Daina et al., 2019). Estas herramientas permiten estimar descriptores moleculares clave relacionados con la permeabilidad pasiva y la interacción con bicapas lipídicas.

Para este análisis se incidió especialmente en los compuestos de naturaleza terpénica (carvacrol, timol, p-cimeno, germacreno D y β -cariofileno), dado que, a diferencia de la quercetina (Ertl et al., 2000), presentan propiedades fisicoquímicas compatibles con mecanismos inespecíficos de acción basados en la alteración de la membrana bacteriana descritos en la literatura (Hyldgaard, 2012).

Se analizaron los siguientes parámetros:

- logP (lipofilia), como indicador de la afinidad del compuesto por entornos lipídicos y su potencial para insertarse en membranas.
- Superficie polar topológica (TPSA), relacionada con la capacidad de atravesar pasivamente membranas bacterianas; valores bajos se asocian con mayor permeabilidad.
- Peso molecular (MW), vinculado a la difusión del compuesto en matrices complejas y sistemas alimentarios.
- Donores y aceptores de enlaces de hidrógeno (HBD/HBA), relacionados con la estabilidad y el tipo de interacción con la bicapa.

- Energía libre de inserción en membrana (ΔG) y profundidad preferente de inserción, calculadas mediante PerMM sobre un modelo de bicapa DOPC, como predictores directos de interacción con la membrana lipídica.

Estos parámetros permiten inferir de forma indirecta la capacidad de los compuestos para insertarse en la membrana bacteriana y comprometer su integridad estructural, de acuerdo con modelos ampliamente aceptados para compuestos hidrofóbicos y aceites esenciales (Ertl et al., 2000).

4. Resultados

4.1. Compendio de compuestos y dianas humanas seleccionadas

La aplicación del pipeline *in silico* permitió analizar de forma sistemática seis compuestos de origen vegetal con interés potencial en conservación alimentaria: Carvacrol, Timol, P-cimeno, β -cariofileno, Germacreno D y Quercetina.

Para cada compuesto se realizó una predicción inicial de dianas humanas mediante SwissTargetPrediction, seguida de una validación funcional mínima en UniProtKB y con confirmación bibliográfica, con el objetivo de identificar aquellas proteínas humanas que presentaran una función definida y potencialmente comparable entre dominios biológicos.

El resumen de dianas humanas predichas por compuesto que superan UniProtKB, junto con su clase funcional, se presenta en la Tabla 4.1, que muestra el resultado del cribado inicial previo al análisis evolutivo.

Tabla 4.1. Dianas humanas que superan UniProtKB por compuesto

Compuesto	Diana humana	UniProt ID	Clase funcional	Resultado UniProtKB
Carvacrol	PTGS1	P23219	Oxidoreductase	Apta
	CA2	P00918	Lyase	Apta
	TRPA1	O75762	Voltage-gated ion channel	Apta
	ALB	P02768	Secreted protein	Apta
	CYP19A1	P11511	Cytochrome P450	Apta

Compuesto	Diana humana	UniProt ID	Clase funcional	Resultado UniProtKB
	TYR	P14679	Oxidoreductase	Apta
Timol	PTGS1	P23219	Oxidoreductase	Apta
	CA2	P00918	Lyase	Apta
	TYR	P14679	Oxidoreductase	Apta
	ALB	P02768	Secreted protein	Apta
	PRKCA	P17252	Kinase	Apta
p-Cimeno	ACHE	P22303	Hydrolase	Apta
	PPARA	Q07869	Nuclear receptor	Apta
	TRPA1	O75762	Voltage-gated ion channel	Apta
Germacreno D	-	-	-	No Apta
β -cariofileno	PPARA	Q07869	Nuclear receptor	Apta
	TRPV1	Q8NER1	Voltage-gated ion channel	Apta
Quercetina	APEX1	P27695	Enzyme	Apta
	GLO1	Q04760	Enzyme	Apta
	ARG1	P05089	Enzyme	Apta
	MPG	P29372	Enzyme	Apta

Tabla 4.1 recoge las dianas que superan UniProtKB y pasan a análisis evolutivo. Los listados de STP crudos de predicción inicial se incluyen en el Anexo C.

Tras la predicción inicial de STP se realizó un cribado con base en la bibliografía, para el caso de todos los terpenos:

β -cariofileno

Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

Los artículos indican que los productos naturales de origen vegetal, los cuales contienen β -cariofileno en su composición, tienen un enorme potencial como alternativas más seguras a los opiáceos (Venkatakrisna et al., 2022).

Cannabinoid receptor 2

El receptor cannabinoide 2 participa en la regulación de las respuestas inmunes, aunque su función específica aún no está bien definida, es este estudio también se relaciona con B-cariofileno (Laloli et al., 2025).

Vanilloid receptor

Esta revisión se centra en los posibles roles de los fitocannabinoides, los cannabinoides sintéticos, los endocannabinoides y los bloqueadores de los canales del "canal de cationes de potencial receptor transitorio, subfamilia V, miembro 1" (TRPV1) en el tratamiento de la epilepsia (Asth et al., 2021).

P-cimeno

Acetylcholinesterase

Este estudio preliminar investigó la composición química (p cimeno) y las propiedades biológicas de los aceites esenciales derivados de las hojas de *Schinus molle* L. obtenidas de tres regiones específicas de Argelia, se indica que tiene un efecto inhibitor moderado contra la Acetylcholinesterase (Kouachi et al., 2025).

Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

Las hojas de eucalipto contienen una alta proporción de aceites esenciales que comprenden una mezcla compleja de monoterpenos como 1,8-cineol, alfa-pineno, d-limoneno y p-cimeno (Ngo et al., 2003).

Cyclooxygenase-1

En el estudio se obtiene el aceite esencial de *Origanum minutiflorum* mediante hidrodestilación. El p-cimeno, otro de sus compuestos principales, demostró la mayor inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) (Yildiz et al., 2023).

Timol

Cyclooxygenase-1

El cinamaldehído y el timol son aceites esenciales que se utilizan como alternativas a los antimicrobianos en la alimentación animal. El objetivo del estudio fue examinar los efectos del cinamaldehído y el timol, por separado y en combinación, en las cantidades utilizadas en la alimentación animal sobre la permeabilidad de la membrana celular, la proliferación celular, la integridad de las uniones estrechas y la actividad de las ciclooxigenasas 1 y 2 (Putala et al., 2017).

Carbonic anhydrase II

Se sintetizaron bases de Mannich del timol. La reacción de aminometilación se realizó en la posición orto del fenol para los compuestos 2 (dipropilamina), 3 (bencilamina) y 4 (dibencilamina), mientras que se realizó desde la posición para para los compuestos 1 (dimetilamina), 5 (piperidina), 6 (morfolina) y 7 (N-metilpiperazina). Se analizaron los efectos inhibidores de la anhidrasa carbónica (CA, EC 4.2.1.1) de estos compuestos (Gul et al., 2016).

Serum albumin

Los compuestos fenólicos como el timol desempeñan un papel eficaz en la supresión del cáncer; sin embargo, su baja solubilidad en solución acuosa ha limitado su uso. Este estudio tuvo como objetivo preparar nanopartículas de albúmina sérica bovina cargadas con timol (Al-Salih et al., 2023).

Protein kinase C alpha

Recientemente, nuestros resultados in vitro sugirieron que la muerte de células PC12 inducida por A beta 25-35 puede ser protegida por timol y carvacrol a través de las vías de la proteína quinasa C y las especies reactivas de oxígeno (Azizi et al., 2022).

Tyrosinase

Los compuestos fenólicos con una posición orto respecto al grupo hidroxilo fenólico libre ocupado pueden ser sustratos de la tirosinasa. Específicamente, fenoles como el timol y el carvacrol (Montenegro et al., 2024).

En el caso de los terpenos volátiles (carvacrol, timol, p-cimeno, β -cariofileno y germacreno D), la mayoría de las dianas predichas por SwissTargetPrediction correspondieron a receptores nucleares, GPCRs, canales iónicos, transportadores o citocromos P450, clases proteicas típicamente eucariotas que no presentan equivalentes funcionales en bacterias. Como consecuencia de estp, una gran parte de estas dianas fue descartada en el filtro de UniProtKB o no superó los filtros posteriores.

El germacreno D no tuvo ninguna diana humana que superara la validación funcional en UniProtKB, por lo que no avanzó hacia el análisis evolutivo (Tabla 4.1). En p-cimeno, timol y β -cariofileno, algunas dianas enzimáticas o hidrolasas superaron el filtro de UniProtKB, pero después fueron descartadas al no cumplir los criterios establecidos en los análisis BLAST, como se detalla en la Tabla 4.2.

Por otro lado, la quercetina, debido a su mayor complejidad estructural y a sus muchas interacciones moleculares, generó un número mayor de dianas humanas con función enzimática conservada, lo que permitió avanzar el análisis hasta etapas más avanzadas del pipeline. El conjunto de dianas humanas de quercetina que superaron el filtro de UniProtKB se recoge en la Tabla 4.1.

Los datos completos de la quercetina generados en esta fase, incluyendo sus resultados de SwissTargetPrediction y validación individual en UniProtKB, se incluyen en el Anexo B.

Así, se dispone ahora de un conjunto reducido de dianas con función molecular bien caracterizada y biológicamente posible, que constituyen la base del análisis evolutivo desarrollado en el siguiente apartado.

4.2. Resultados de análisis evolutivo: ortólogos bacterianos reales vs descartes

A partir del conjunto de dianas humanas seleccionado en el apartado 4.1, se llevó a cabo un análisis evolutivo mediante BLASTp (NCBI) y BLAST UniProt con el objetivo de evaluar la existencia de homólogos bacterianos con niveles adecuados de identidad, cobertura y conservación estructural.

Los resultados del doble análisis BLAST, incluyendo los valores de identidad, cobertura, E-value y la coincidencia entre ambas bases de datos, se resumen en la Tabla 4.2,

que integra los resultados correspondientes a las fases de cribado y validación evolutiva para todos los compuestos estudiados. Los datos completos se incluyen en el ANEXO D.

En el caso de los terpenos volátiles (carvacrol, timol, p-cimeno, germacreno D y β -cariofileno), ninguna de las dianas humanas evaluadas dio lugar a ortólogos bacterianos finales que superaran simultáneamente los criterios cuantitativos establecidos (identidad ≥ 40 %, cobertura ≥ 70 %, E-value $\leq 1 \times 10^{-5}$) y los criterios cualitativos posteriores (conservación del dominio catalítico y compatibilidad funcional). En varios casos se identificaron alineamientos con identidades moderadas o coberturas elevadas en el BLASTp de NCBI pero, estos resultados no se confirmaron en el BLAST de UniProt o correspondieron a proteínas pertenecientes a familias estructurales distintas, sin conservación real del dominio funcional. Por lo tanto, dichos alineamientos fueron clasificados como análogos no ortólogos y descartados por no representar homología evolutiva funcional.

Este patrón se observó para carvacrol, timol, p-cimeno y β -cariofileno, donde las proteínas que alcanzaron el primer nivel de cribado no superaron la validación con UniProt o fallaron en la confirmación estructural posterior. En el caso de germacreno D, ninguna de las dianas predichas superó la fase de validación funcional previa, por lo que no se identificaron candidatos aptos para el análisis evolutivo comparativo (Tabla 4.2).

Tabla 1.2. Resultado del análisis evolutivo por compuesto y diana humana

Compuesto	Diana humana	Supera validación UniProt	BLAST NCBI	BLAST UniProt	Ortólogo bacteriano final	Observación
Carvacrol	PTGS1	Sí	No	No	No	Homólogos bacterianos detectados en NCBI, sin confirmación en UniProt
	CA2	Sí	Sí	Sí	No (análogos)	Proteínas bacterianas pertenecen a clases β/γ carbonic anhydrase, no homólogas
	ALB	Sí	Sí	Sí	No (análogos)	Tiene una unión inespecífica y PPI se considera un "artefacto".
	TRPA1	Sí	No	-	-	No se detectan homólogos bacterianos significativos
	TYR	Sí	No	-	-	Homólogos preliminares descartados en BLAST NCBI
Timol	CA2	Sí	Sí	Sí	No (análogos)	Caso equivalente a carvacrol; análogos estructurales, no ortólogos
	PTGS1	Sí	No	-	No	No se detectan homólogos bacterianos significativos
	TYR	Sí	No	-	No	Sin hits bacterianos relevantes

Compuesto	Diana humana	Supera validación UniProt	BLAST NCBI	BLAST UniProt	Ortólogo bacteriano final	Observación
	ALB	Sí	Sí	No	No	Coincidencias débiles y no reproducidas en UniProt
	PRKCA	Sí	No	–	No	Proteína eucariota no conservada en bacterias
p-cimeno	ACHE	Sí	Sí	No	No	Homólogos preliminares descartados en BLAST UniProt
	PPARA	Sí	Sí	No	No	Receptor nuclear sin ortología bacteriana
	TRPA1	Sí	No	–	No	Canal iónico exclusivo de eucariotas
Germacreno D	–	No	–	–	No	Ninguna diana supera la validación funcional en UniProt
β -cariofileno	FAAH	Sí	Sí	No	No	No se confirma homología bacteriana en UniProt
	TRPV1	Sí	No	–	No	Sin homólogos bacterianos
	PPARA	Sí	Sí	No	No	Receptor nuclear no conservado
Quercetina	APEX1	Sí	Sí	Sí	Sí (2 bacterias)	Ortólogos funcionales confirmados en bacterias ambientales
	GLO1	Sí	Sí	No	No	No se reproduce la coincidencia en UniProt
	MPG	Sí	Sí	No	No	Hits preliminares descartados en BLAST UniProt
	ARG1	Sí	No	–	No	No se detectan homólogos bacterianos

Salvo en el caso de la quercetina, ninguno de los terpenos analizados presentó ortólogos bacterianos funcionales tras el doble análisis BLAST y la confirmación estructural por dominios.

Por otro lado, la quercetina fue el único compuesto para el que el análisis evolutivo permitió identificar ortólogos bacterianos funcionales claros. En particular, la proteína humana APEX1 (P27695) mostró homólogos bacterianos anotados como exodeoxirribonucleasa III, que cumplieron los criterios cuantitativos de identidad y cobertura, así como la conservación del dominio AP endonucleasa (familia ExoIII) y la coincidencia funcional y en número EC (3.1.11.2).

La Tabla 4.3. recoge los ortólogos bacterianos funcionales identificados para quercetina como aquellas que se descartan en las distintas fases del análisis evolutivo. El análisis detallado de sus parámetros de alineamiento, coherencia funcional y relevancia ecológica se tratará en la sección siguiente. Además, la información mostrada en la Tabla 4.2 permite visualizar el recorrido completo de cada diana a lo largo del pipeline y pone en valor la capacidad discriminante de la metodología.

Tabla 4.3. Ortólogos bacterianos funcionales detectados para quercetina

Diana humana	Proteína bacteriana	Organismo	Tipo bacteriano	Coherencia	Ortólogo funcional
APEX1	WP_124796954.1	<i>Fusobacterium canifelinum</i>	Otro	Alta	Sí
APEX1	WP_427169089.1	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Otro	Alta	Sí

Los ortólogos funcionales detectados para la quercetina corresponden a bacterias ambientales y no pertenecen al panel de bacterias comensales ni oportunistas de interés alimentario, por lo que no se predice un impacto directo sobre la microbiota objetivo.

4.3. Evaluación del impacto diferencial sobre bacterias comensales y patógenas

Las proteínas bacterianas identificadas como posibles ortólogos funcionales se evaluaron en relación con un panel de bacterias de interés agroalimentario, compuesto por microorganismos oportunistas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica* y *Campylobacter jejuni*) y bacterias comensales beneficiosas (*Lactobacillus rhamnosus* y *Staphylococcus epidermidis*).

La clasificación ecológica de las bacterias identificadas y su correspondencia con el panel seleccionado se recoge en la Tabla 4.4 que integra la información cuantitativa y funcional obtenida a lo largo del análisis evolutivo. En el Anexo E se incluyen las fichas UniProt/NCBI completas usadas para evaluar función, EC y dominios.

Tabla 4.4. Proteínas bacterianas identificadas como ortólogos funcionales de APEX1 humana (quercetina)

	Proteína bacteriana WP_124796954.1	WP_427169089.1
Bacteria (origen)	Bacteria ambiental	Bacteria ambiental
Organismo	<i>Fusobacterium canifelinum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Nombre de la proteína	Exodeoxyribonuclease III	Exodeoxyribonuclease III
Identidad (%)	53 %	52 %
Cobertura (%)	72 %	72 %

Proteína bacteriana WP_124796954.1		WP_427169089.1
EC number	3.1.11.2	3.1.11.2
Coherencia funcional	Alta	Alta
Ortólogo funcional	Sí	Sí
Tipo de bacteria	Otro (ambiental)	Otro (ambiental)
Comentario final	Proteína bacteriana anotada como exodeoxyribonuclease III, con EC idéntico al humano (APEX1), dominio Ape1-like conservado y función equivalente en reparación del ADN. Ortólogo funcional claro; no pertenece al panel alimentario.	Proteína bacteriana homóloga a APEX1 humana, con conservación del dominio AP endonucleasa (familia ExoIII), misma función de reparación del ADN y parámetros BLAST compatibles. Ortólogo funcional confirmado fuera del panel comensal/opportunista.

El identificador “Accession” se presenta como referencia principal de cada proteína bacteriana, mientras que la información taxonómica detallada del organismo se incluye únicamente cuando resulta relevante para la interpretación ecológica del resultado.

Para los terpenos volátiles estudiados, al no identificarse ortólogos bacterianos funcionales conservados (Tabla 4.2.), no se predice un impacto específico mediado por dianas moleculares sobre ninguno de los grupos bacterianos del panel. Este resultado sugiere que la actividad antimicrobiana descrita experimentalmente para estos compuestos no se explica mediante mecanismos específicos basados en la interacción con proteínas bacterianas conservadas, sino que responde a mecanismos alternativos de tipo inespecífico, que se abordan en las secciones siguientes.

En el caso de la quercetina, los ortólogos bacterianos identificados correspondieron a bacterias ambientales (*Fusobacterium canifelinum* y *Fusobacterium nucleatum*) y no coincidieron con las especies incluidas en el panel comensal u oportunista seleccionado (Tablas 4.3. y 4.4). Por tanto, aunque se identificaron dianas bacterianas funcionalmente conservadas, no se predice un impacto directo ni diferencial sobre la microbiota alimentaria de interés considerada en este estudio.

4.4. Resultados de parámetros fisicoquímicos: potencial de disrupción de membranas

El análisis de las propiedades fisicoquímicas de los cinco compuestos terpénicos mostró perfiles compatibles con un mecanismo de acción inespecífico mediado por membrana. Todos los compuestos presentan valores elevados de lipofilia y baja polaridad, así como energías de inserción en bicapa negativas, indicativas de una inserción espontánea y favorable desde el punto de vista termodinámico. Estos perfiles fisicoquímicos son coherentes con modelos previamente descritos para compuestos hidrofóbicos que ejercen toxicidad bacteriana mediante disrupción de la membrana celular (Burt, 2004).

En la Tabla 4.5 se resumen los parámetros fisicoquímicos más relevantes y su interpretación mecánica.

Tabla 4.5. Parámetros fisicoquímicos relevantes para la disrupción de membranas bacterianas

Compuesto	logP (SwissADME)	TPSA (Å ²)	Peso molecular (MW)	ΔG inserción (PerMM) (kcal/mol)	Profundidad (Å)	Interpretación mecánica
Carvacrol	2.82	22.23	150.22	-4.41	16	Inserción interfacial; alteración de fluidez
Timol	2.80	20.23	150.22	-4.42	16	Inserción interfacial; disrupción membranal
<i>p</i> -cimeno	3.50	0	134.22	-5.54	10	Inserción en núcleo lipídico
δ -germacreno	4.28	0	204.35	-7.08	10	Inserción profunda; daño estructural
β -cariofileno	4.24	0	204.35	-6.66	9	Inserción profunda; desorganización lipídica
Quercetina	1.23	131.36	302,24	-2.29	17	

Estos resultados indican que los compuestos analizados presentan una fuerte afinidad por la bicapa lipídica bacteriana, siendo capaces de insertarse a distintas profundidades según

su grado de lipofilia y tamaño molecular. La energía libre negativa de inserción sugiere un proceso espontáneo, compatible con la pérdida de integridad de la membrana y el colapso de gradientes esenciales para la célula bacteriana (Burt, 2004).

4.5. Comparación entre compuestos: selectividad y modo de acción probable

La comparación entre los compuestos terpénicos y la quercetina pone de manifiesto la existencia de modos de acción claramente diferenciados. Mientras que los terpenos volátiles presentan un perfil fisicoquímico consistente con un mecanismo inespecífico de disrupción de membranas, la quercetina muestra características incompatibles con este tipo de acción.

En concreto y como se muestra en la tabla 4.5, los terpenos analizados presentan valores de TPSA muy bajos (0–22 Å²), elevada lipofilia (logP ~2.8–5.4) y energías de inserción en bicapa claramente negativas (ΔG –4.4 a –7.1 kcal/mol), lo que favorece su inserción espontánea en la membrana bacteriana y la alteración de su estructura. En contraste, la quercetina presenta un TPSA elevado (≈ 131 Å²), menor lipofilia (logP ~1.2–1.7) y una inserción menos favorable en bicapa ($\Delta G \approx -2.3$ kcal/mol), con una localización predominantemente superficial, lo que permite descartar un mecanismo inespecífico dominante basado en disrupción de membrana (Ertl et al., 2000).

Estos resultados refuerzan la idea de que los compuestos de naturaleza terpénica ejercen su actividad antimicrobiana principalmente mediante efectos fisicoquímicos globales, mientras que la quercetina requiere un análisis basado en dianas moleculares y conservación evolutiva para comprender su modo de acción, tal como se ha descrito para polifenoles de naturaleza flavonoide (Hyltdgaard, 2012).

5. Discusión

5.1. Valor del enfoque *in silico* en la caracterización preliminar de aditivos naturales

Este trabajo muestra la importancia de los enfoques *in silico* como herramientas de cribado preliminar en el estudio de compuestos naturales con potencial aplicación como aditivos agroalimentarios. La unión de predicción de dianas humanas, análisis evolutivo comparativo y evaluación fisicoquímica permite entender la complejidad de los compuestos bioactivos de origen vegetal, evitando aproximaciones basadas exclusivamente en ensayos empíricos o interpretaciones experimentales simplificadas.

En particular, el pipeline desarrollado ha demostrado ser muy útil para diferenciar entre hipótesis plausibles y no plausibles sobre el modo de acción antimicrobiano de los compuestos estudiados. La ausencia de ortólogos bacterianos funcionales para la mayoría de las dianas humanas predichas no es un resultado negativo, sino que refuerza la utilidad del enfoque *in silico* como herramienta de descarte temprano, capaz de reducir el número de candidatos que progresan hacia fases experimentales más costosas.

Este tipo de cribado resulta muy importante en el ámbito de los aditivos naturales, donde la diversidad química es elevada y los mecanismos de acción pueden ser muchos, duplicados o inespecíficos. En este contexto, el uso combinado de herramientas bioinformáticas consolidadas permite generar hipótesis mecanísticas coherentes y priorizar compuestos o estrategias de uso con una base racional sólida.

5.2. Enseñanzas del análisis ortológico y la evolución metodológica

Uno de los principales aprendizajes de este trabajo es la importancia de incorporar criterios evolutivos y estructurales muy estrictos en el análisis de posibles dianas bacterianas. El elevado número de dianas humanas inicialmente predichas que no presentan ortólogos funcionales conservados en bacterias, indica las limitaciones de extrapolar directamente información farmacológica humana a microorganismos procariotas.

El análisis comparativo mostró que la similitud de secuencia, incluso cuando va acompañada de valores elevados de cobertura y E-value favorables, no garantiza la

conservación funcional. Casos como el de las anhidrasas carbónicas muestran cómo proteínas con nomenclatura similar pueden pertenecer a familias evolutivas distintas, con arquitecturas estructurales y mecanismos catalíticos no equivalentes. La incorporación del análisis de dominios y motivos catalíticos resulta, por tanto, imprescindible para evitar interpretaciones erróneas basadas únicamente en alineamientos de secuencia.

Además, la evolución del propio pipeline a lo largo del trabajo muestra un proceso iterativo de aprendizaje, en el que los criterios de selección y exclusión se fueron refinando y mejorando a medida que se obtenían y analizaban los resultados. Este aspecto es especialmente relevante en estudios de este tipo, donde la flexibilidad metodológica, combinada con una justificación rigurosa de los criterios adoptados, constituye una fortaleza más que una debilidad.

5.3. Limitaciones, fortalezas y utilidad del protocolo desarrollado

El protocolo desarrollado tiene varias fortalezas importantes. En primer lugar, se trata de un pipeline reproducible y modular, basado en herramientas bioinformáticas de acceso libre y con gran validación en la literatura. La muestra de los criterios cuantitativos y cualitativos utilizados en cada etapa del análisis permite un seguimiento de las decisiones tomadas y facilita su aplicación a otros compuestos o estudios.

Por otro lado, el enfoque presenta también limitaciones. La predicción de dianas humanas y su extrapolación a bacterias depende de la calidad de las anotaciones disponibles en las bases de datos seleccionadas, así como de la cobertura taxonómica de los organismos estudiados. Además, la actividad antimicrobiana real de los compuestos puede depender de factores no capturados por el análisis *in silico*, como interacciones sinérgicas entre ellos, efectos sobre la membrana o respuestas adaptativas de las bacterias.

A pesar de estas limitaciones, el protocolo resulta especialmente útil como herramienta para priorizar y descartar en fases iniciales. Su aplicación permite evitar la búsqueda de mecanismos específicos donde los datos muestran que son modos de acción inespecíficos, optimizando así el diseño de estudios experimentales posteriores y reduciendo la probabilidad de interpretaciones forzadas.

5.4. Líneas futuras: validación experimental y nuevas herramientas computacionales.

Como líneas futuras, sería de interés complementar el enfoque *in silico* desarrollado con trabajo experimental, principalmente en aquellos casos donde se han identificado ortólogos bacterianos funcionales claros, como ocurre con la quercetina y la proteína APEX1. Ensayos bioquímicos o microbiológicos focalizados permitirían confirmar la relevancia funcional de estas interacciones en condiciones controladas.

Además, el pipeline podría ampliarse con la incorporación de herramientas de modelado estructural y *docking* molecular en proteínas bacterianas específicas, así como mediante el uso de simulaciones de dinámica molecular para centrarse en los mecanismos de interacción con membranas. La integración de enfoques basados en microbioma o modelos de comunidades bacterianas podría aportar una visión más realista del impacto de estos compuestos en sistemas complejos.

Para terminar, sería de interés la aplicación del protocolo a otros compuestos fenólicos, mezclas complejas o aceites esenciales completos, lo que permitiría evaluar casos más generales y explorar posibles efectos combinatorios, abriendo nuevas vías para el diseño de estrategias de conservación alimentaria basadas en compuestos de origen natural.

5.5. Aplicación a la industria alimentaria: interpretación práctica del potencial conservante.

Desde un punto de vista aplicado, las propiedades fisicoquímicas analizadas permiten anticipar el comportamiento de los compuestos estudiados en matrices alimentarias reales y orientar su posible uso como aditivos naturales (Tabla 2.2). En particular, los terpenos volátiles carvacrol, timol, *p*-cimeno, germacreno D y β -cariofileno presentan perfiles compatibles con mecanismos de conservación basados en la alteración inespecífica de la membrana bacteriana (Burt, 2004).

Los compuestos con valores de logP moderadamente elevados (2–4), bajo TPSA y energía libre de inserción negativa ($\Delta G < 0$) muestran una elevada afinidad por fases lipídicas y una tendencia a insertarse espontáneamente en bicapas fosfolipídicas. Estas características favorecen su eficacia antimicrobiana en alimentos ricos en grasa, como productos cárnicos y

quesos, donde la partición lipídica puede contribuir a una mayor estabilidad y persistencia del efecto conservante (Hyltdgaard, 2012).

Asimismo, estas propiedades hacen especialmente adecuados a estos compuestos para su incorporación en envases activos y recubrimientos comestibles, donde la liberación gradual del agente antimicrobiano permite inhibir el crecimiento microbiano en la superficie del alimento sin necesidad de contacto directo con la matriz interna. Este enfoque ha sido ampliamente descrito para aceites esenciales y sus componentes terpénicos en sistemas de conservación alimentaria (Holley & Patel, 2005).

La volatilidad de los terpenos estudiados puede inferirse a partir de su bajo peso molecular, elevada lipofilia y pertenencia a la familia de los compuestos característicos de los aceites esenciales. Esta propiedad condiciona su aplicación industrial, favoreciendo su uso en sistemas de liberación controlada o en envases activos, pero limitando su estabilidad en procesos térmicos prolongados o tratamientos severos.

En contraste, la quercetina presenta un elevado valor de TPSA, mayor número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno y una energía de inserción menos favorable, lo que permite descartar un mecanismo conservante basado en disrupción de membrana. No obstante, su perfil fisicoquímico sugiere un posible interés en formulaciones donde se busquen efectos antioxidantes o moduladores más específicos, complementarios a los mecanismos antimicrobianos directos de los terpenos.

En conjunto, los resultados obtenidos permiten establecer una relación clara entre propiedades fisicoquímicas, mecanismo de acción predominante y posibles aplicaciones tecnológicas, proporcionando una base racional para la selección preliminar de compuestos candidatos en estrategias de conservación alimentaria.

La relación entre las propiedades fisicoquímicas evaluadas, su impacto biológico y su relevancia tecnológica en matrices alimentarias se resume de forma esquemática en la Tabla 5.1, donde se conectan los descriptores moleculares calculados con su posible aplicación práctica en la industria alimentaria

Tabla 5.1 Conexión entre propiedades fisicoquímicas y aplicaciones en industria alimentaria

Propiedad fisicoquímica	Qué indica (biología)	Cómo afecta a la actividad antimicrobiana	Relevancia práctica en alimentos
logP (lipofilia)	Afinidad por membranas	logP 2–4 favorece desorden lipídico	Alta eficacia en matrices grasas (quesos, carnes)
TPSA	Superficie polar	TPSA bajo facilita penetración en membranas	Mayor eficacia en alimentos frescos y líquidos
MW	Tamaño molecular	MW bajo favorece difusión	Uso en recubrimientos y envases activos
ΔG de inserción	Energía de penetración	ΔG muy negativo indica ruptura de bicapa	Predice potencia antimicrobiana y dosis inicial
Volatilidad	Tendencia a evaporar	Alta volatilidad = efecto rápido	Útil en envases activos; limitado en procesado térmico
Desorden lipídico	Fluidez de membrana	Mayor desorden = mayor daño celular	Especialmente eficaz frente a Gram –
HBA/HBD	Interacciones H	Menos HBD favorece inserción hidrofóbica	Influye en estabilidad en matrices complejas
BOILED-Egg	Permeación pasiva	Zona WLOGP = difusión pasiva	No requiere transportadores

6. Conclusiones

El trabajo propone un pipeline *in silico* para el estudio del modo de acción de compuestos naturales con potencial uso agroalimentario, que integra la predicción de dianas humanas, su validación funcional, el análisis evolutivo comparado humano–bacteria y la evaluación de propiedades fisicoquímicas. Según la literatura consultada y hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no se ha descrito previamente un enfoque que combine de forma sistemática estos niveles de análisis con el objetivo explícito de diferenciar entre mecanismos de acción específicos e inespecíficos en bacterias de interés agroalimentario.

El principal valor del trabajo desarrollado reside en su capacidad interpretativa global, más que en la identificación de nuevas dianas moleculares. La incorporación del análisis basado en ortología evolutiva permitió discriminar de forma robusta entre similitudes aparentes y ortólogos bacterianos funcionales reales, descartando alineamientos derivados de analogías estructurales o coincidencias parciales sin conservación funcional. Este enfoque proporciona un marco metodológico coherente para interpretar de manera racional tanto resultados positivos como negativos en la evaluación preliminar de aditivos naturales.

En el caso de los terpenos volátiles estudiados (carvacrol, timol, p-cimeno, germacreno D y β -cariofileno), no se identificaron ortólogos bacterianos funcionales conservados en las especies del panel alimentario, lo que indica que su actividad antimicrobiana demostrada experimentalmente no se explica mediante mecanismos específicos basados en dianas proteicas conservadas.

El análisis fisicoquímico de estos compuestos mostró perfiles compatibles con mecanismos inespecíficos de disrupción de membranas bacterianas, caracterizados por elevada lipofilia, baja polaridad y energías de inserción favorables en bicapas lipídicas. Estos resultados aportan una explicación coherente y complementaria a los hallazgos obtenidos mediante el análisis evolutivo.

Por el contrario, la quercetina presentó un comportamiento diferencial, permitiendo la identificación de ortólogos bacterianos funcionales claros para la proteína humana APEX1. No obstante, dichos ortólogos corresponden a bacterias ambientales y no a especies comensales u oportunistas relevantes en el ámbito agroalimentario, por lo que no se predice un impacto diferencial directo sobre la microbiota alimentaria seleccionada.

El caso de estudio de la anhidrasa carbónica puso de manifiesto la importancia de la confirmación estructural mediante dominios y motivos catalíticos, ilustrando cómo alineamientos con identidades moderadas y coberturas elevadas pueden corresponder a proteínas análogas y no a ortólogos funcionales reales.

En conjunto, los resultados obtenidos demuestran que los resultados negativos derivados de los análisis ortológicos no constituyen un fracaso del enfoque, sino una fuente de información clave que permite refinar hipótesis, ajustar criterios metodológicos y comprender mejor la diversidad de mecanismos de acción de los compuestos naturales.

Finalmente, el protocolo desarrollado se presenta como una herramienta exploratoria y formativa para el cribado preliminar de compuestos bioactivos, capaz de orientar decisiones experimentales posteriores, optimizar recursos y aportar una base racional y sólida para la selección inicial de candidatos con potencial aplicación en la industria agroalimentaria. Dado su carácter *in silico* y el número limitado de compuestos analizados, el enfoque propuesto no pretende constituir un método predictivo plenamente validado, sino un marco metodológico útil para el aprendizaje, la interpretación crítica de resultados y la generación de nuevas hipótesis, cuya robustez podría incrementarse mediante su aplicación a un mayor número de compuestos y su contraste con datos experimentales.

7. Bibliografía

Al-Salih, M. Y. A., Pouresmaeil, V., Davoodi-Dehaghani, F., Haghghi, H. N., & Tabrizi, M. H. (2023). Study the Anticancer Properties of Thymol-Loaded PEGylated Bovine Serum Albumin Nanoparticles Conjugated with Folic Acid. *Chemistry & biodiversity*, 20(11), e202301122. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301122>

Alós J. I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global [Antibiotic resistance: A global crisis]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 33(10), 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>

Alvarenga, E. M., Souza, L. K., Araújo, T. S., Nogueira, K. M., Sousa, F. B., Araújo, A. R., Martins, C. S., Pacífico, D. M., de C Brito, G. A., Souza, E. P., Sousa, D. P., & Medeiros, J. V. (2016). Carvacrol reduces irinotecan-induced intestinal mucositis through inhibition of inflammation and oxidative damage via TRPA1 receptor activation. *Chemico-biological interactions*, 260, 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.11.009>

Asth, L., Iglesias, L. P., De Oliveira, A. C., Moraes, M. F. D., & Moreira, F. A. (2021). Exploiting cannabinoid and vanilloid mechanisms for epilepsy treatment. *Epilepsy & behavior : E&B*, 121(Pt B), 106832. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106832>

Azizi, Z., Choopani, S., Salimi, M., Majlessi, N., & Naghdi, N. (2022). Protein Kinase C Involvement in Neuroprotective Effects of Thymol and Carvacrol Against Toxicity Induced by Amyloid- β in Rat Hippocampal Neurons. *Basic and clinical neuroscience*, 13(3), 295–304. <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.666.2>

Bassolé, H. N., & Juliani, H. R. (2012). Essential oils in combination and their antimicrobial properties. *Molecules*, 17(4), 3989-4006. <https://doi.org/10.3390/molecules17043989>.

Brotzman, N., Xu, Y., Graybill, A., Cocolas, A., Ressler, A., Seeram, N. P., Ma, H., & Henry, G. E. (2019). Synthesis and tyrosinase inhibitory activities of 4-oxobutanoate derivatives of carvacrol and thymol. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 29(1), 56–58. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.11.013>

Bohnert, T., & Gan, L. S. (2013). Plasma protein binding: from discovery to development. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(9), 2953–2994. <https://doi.org/10.1002/jps.23614>

- Burt, S. (2004). *Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods*. 94(3), 223-253. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022>
- Baser K. H. (2008). Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. *Current pharmaceutical design*, 14(29), 3106–3119. <https://doi.org/10.2174/138161208786404227>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic acids research*, 47(W1), W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- EFSA. (2012). *Guidance for submission for food additive evaluations*. EFSA Journal. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2760>
- EFSA. (2014). Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals. *EFSA Journal*. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3638>
- EFSA. (2021). *EFSA Strategy 2027: Science, safe food, sustainability*. European Food Safety Authority. <https://www.efsa.europa.eu>
- EMA. (2024). Agencia Europea de Medicamentos. https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-medicines-agency-ema_es
- EPA. (2022). *Tox21: Toxicology in the 21st Century*. U.S. Environmental Protection Agency. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813697-3.00016-0>
- Ertl, P., Rohde, B., & Selzer, P. (2000). *Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its applications to the prediction of drug transport properties*. *Journal of Medicinal Chemistry*: 43(20), 3714-3717. DOI 10.1021/jm000942e
- European Food Safety Authority. (2008). Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council on food additives. . Official Journal of the European Union. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>
- FDA. (2020). *Advancing alternative methods at FDA*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov>
- Gálvez, A., Abriouel, H., López, R. L., & Ben Omar, N. (2007). Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. *International journal of food microbiology*, 120(1-2), 51–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.06.001>

- Gertsch, J., Leonti, M., Raduner, S., Racz, I., Chen, J. Z., Xie, X. Q., Altmann, K. H., Karsak, M., & Zimmer, A. (2008). Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(26), 9099–9104. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803601105>
- Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic acids research*, *42*(Web Server issue), W32–W38. <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>
- Ghuman, J., Zunszain, P. A., Petitpas, I., Bhattacharya, A. A., Otagiri, M., & Curry, S. (2005). Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. *Journal of molecular biology*, *353*(1), 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.07.075>
- Grieves, M., & Vickers, J. (2017). Digital Twin: Mitigating Unpredictable, Undesirable Emergent Behavior in Complex Systems. *ResearchGate*. DOI: [10.1007/978-3-319-38756-7_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-38756-7_4)
- Inci Gul, H., Yamali, C., Tugce Yasa, A., Unluer, E., Sakagami, H., Tanc, M., & Supuran, C. T. (2016). Carbonic anhydrase inhibition and cytotoxicity studies of Mannich base derivatives of thymol. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, *31*(6), 1375–1380. <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1140755>
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of nutritional biochemistry*, *13*(10), 572–584. [https://doi.org/10.1016/s0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(02)00208-5)
- Holley, R. A., & Patel, D. (2005). *Improvement in shelf-life and safety of perishable foods by plant essential oils and smoke antimicrobials*. Food Microbiology: DOI 10.1016/j.fm.2004.08.006
- Holzappel, W. H., Geisen, R., & Schillinger, U. (1995). Biological preservation of foods with reference to protective cultures, bacteriocins and food-grade enzymes. *International journal of food microbiology*, *24*(3), 343–362. [https://doi.org/10.1016/0168-1605\(94\)00036-6](https://doi.org/10.1016/0168-1605(94)00036-6)
- Hyltdgaard, M. M. (2012). *Essential oils in food preservation: Mode of action, synergies, and interactions with food matrix components*. *Frontiers in Microbiology*. 3, 12. DOI:10.3389/fmicb.2012.00012

- Ibáñez, M. D., López-Gresa, M. P., Lisón, P., Rodrigo, I., Bellés, J. M., González-Mas, M. C., & Blázquez, M. A. (2020). *Essential Oils as Natural Antimicrobial and Antioxidant Products in the Agrifood Industry*. DOI: [10.46583/nereis_2020.12.585](https://doi.org/10.46583/nereis_2020.12.585)
- Khodavandi, P., Karami, N., Khodavandi, A., Alizadeh, F., Kokhdan, E. P., & Zaheri, A. (2025). Probable Molecular Targeting of Inhibitory Effect of Carvacrol-Loaded Bovine Serum Albumin Nanoparticles on Human Breast Adenocarcinoma Cells. *Chinese journal of integrative medicine*, 31(4), 336–346. <https://doi.org/10.1007/s11655-024-4122-9>
- Kouachi, A., Madani, Z., Eroglu, B., Korkmaz, C., & Belhouala, K. (2025). Comparison of Essential Oils of Schinus molle L. Leaves Growing in Different Regions of Algeria in Terms of Their Chemical Compositions and Various Biological Activities. *FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL*. DOI: [10.1002/ffj.3817](https://doi.org/10.1002/ffj.3817)
- Krause, S. T., Liao, P., Crocoll, C., Boachon, B., Förster, C., Leidecker, F., Wiese, N., Zhao, D., Wood, J. C., Buell, C. R., Gershenson, J., Dudareva, N., & Degenhardt, J. (2021). The biosynthesis of thymol, carvacrol, and thymohydroquinone in Lamiaceae proceeds via cytochrome P450s and a short-chain dehydrogenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(52), e2110092118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2110092118>
- Kumar, A., Das, S., Ali, S., Jaiswal, S. G., Rabbani, A., Rahman, S. M., . . . Wei, S. (2025). *Mechanisms, applications and challenges of natural antimicrobials in food system*. DOI: [10.1016/j.fbio.2025.107864](https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.107864)
- Laloli, K. J., Rentsch, P., Stayte, S., & Vissel, B. (2025). Novel floxed cannabinoid receptor 2 mouse line combines knockout capability with dual fluorescent reporters. *Frontiers in pharmacology*, 16, 1682979. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1682979>
- Maddaloni, L., Gobbi, L., Vinci, G., & Prencipe, S. A. (2025). *Natural Compounds from Food By-Products in Preservation Processes: An Overview*. 13(1), 93. <https://doi.org/10.3390/pr13010093>
- Marchese, A. e. (2016). *Antimicrobial activity of essential oils and their constituents*. *Molecules*. 11(3), 464. <https://doi.org/10.3390/foods11030464>

Marsik, P., Landa, P., Pribylova, M., Vanek, T., & Kokoska, L. (2006). Carvacrol as the inhibitor of cyclooxygenase-1 and-2, the key enzymes of prostaglandin biosynthesis: in vitro assays. *PLANTA MEDICA*. DOI: 10.1055/s-2006-949888

Montenegro, M. F., Teruel, J. A., Garcia-Molina, P., Tudela, J., Rodriguez-Lopez, J. N., Garcia-Canovas, F., & Garcia-Molina, F. (2024). Molecular Docking Studies of Ortho-Substituted Phenols to Tyrosinase Helps Discern If a Molecule Can Be an Enzyme Substrate. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES*. 25(13), 6891. <https://doi.org/10.3390/ijms25136891>

National Center for Biotechnology Information. (2025). *PubChem*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Ngo, S. N., McKinnon, R. A., & Stupans, I. (2003). The effects of Eucalyptus terpenes on hepatic cytochrome P450 CYP4A, peroxisomal Acyl CoA oxidase (AOX) and peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARalpha) in the common brush tail possum (*Trichosurus vulpecula*). *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP*, 136(2), 165–173. [https://doi.org/10.1016/s1532-0456\(03\)00197-2](https://doi.org/10.1016/s1532-0456(03)00197-2)

Nieto G. (2017). Biological Activities of Three Essential Oils of the Lamiaceae Family. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 4(3), 63. <https://doi.org/10.3390/medicines4030063>

OMS. (2024). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es>

Organización de las Naciones Unidas. (2023). *Agenda para el Desarrollo Sostenible*. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/development-agenda/>

Pearson W. R. (2013). An introduction to sequence similarity ("homology") searching. *Current protocols in bioinformatics, Chapter 3*, 3.1.1–3.1.8. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0301s42>

Prestinaci, F., Pezzotti, P., & Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. . En *Pathogens and Global Health* (págs. 109(7), 309–318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>).

Putala, H., Nurminen, P., & Tiihonen, K. (2017). Effects of cinnamaldehyde and thymol on cytotoxicity, tight junction barrier resistance, and cyclooxygenase-1 and-2

expression in Caco-2 cells. *JOURNAL OF ANIMAL AND FEED SCIENCES*. DOI: <https://doi.org/10.22358/jafs/77058/2017>

Putri, D. A., Lei, J., Rossiana, N., & Syaputri, Y. (2024). Biopreservation of Food Using Bacteriocins From Lactic Acid Bacteria: Classification, Mechanisms, and Commercial Applications. *International journal of microbiology*, 2024, 8723968. <https://doi.org/10.1155/ijm/8723968>

Raut, J. S., & Karuppayil, S. M. (2014). A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial Crops and Products*, 62, 250–264. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.05.055>

Silva, M. M., Santos, M. R., Carço, G., Rocha, R., Justino, G., & Mira, L. (2002). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids: a re-examination. *Free radical research*, 36(11), 1219–1227. <https://doi.org/10.1080/198-1071576021000016472>

Rost B. (1999). Twilight zone of protein sequence alignments. *Protein engineering*, 12(2), 85–94. <https://doi.org/10.1093/protein/12.2.85>

Sun, J., Sun, P., Kang, C., Zhang, L., Guo, L., & Kou, Y. (2022). Chemical composition and biological activities of essential oils from six lamiaceae folk medicinal plants. *Frontiers in plant science*, 13, 919294. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.919294>

Singh V. P. (2018). Recent approaches in food bio-preservation - a review. *Open veterinary journal*, 8(1), 104–111. <https://doi.org/10.4314/ovj.v8i1.16>

Taslimi, P., Caglayan, C., & Gulcin, İ. (2017). The impact of some natural phenolic compounds on carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and α -glycosidase enzymes: An antidiabetic, anticholinergic, and antiepileptic study. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 31(12), 10.1002/jbt.21995. <https://doi.org/10.1002/jbt.21995>

UniProt Consortium. (2023). UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D523–D531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>

Venkatakrishna, K., Sundeep, K., Sudeep, H. V., Gouthamchandra, K., & Shyamprasad, K. (2022). Viphyllin™, a Standardized Black Pepper Seed Extract Exerts Antinociceptive Effects in Murine Pain Models via Activation of Cannabinoid Receptor CB2, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha and TRPV1 Ion Channels. *Journal of pain research*, 15, 355–366. <https://doi.org/10.2147/JPR.S351513>

Verdouw, C. N., Wolfert, S., Beulens, A. J., & Rialland, A. (2015). Virtualization of food supply chains with digital twins. *Journal of Food Engineering*. 128-136, 176. DOI: [10.1016/j.jfoodeng.2015.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2015.11.009)

Yildiz, G., Demirci, B., Temel, H. E., & Kirimer, N. (2023). Origanum minutiflorum O. Schwarz et P. H. Davis essential oil: enzyme inhibitory activities and chemical composition. *JOURNAL OF RESEARCH IN PHARMACY*. 27, 2160-2169. DOI: [10.29228/jrp.498](https://doi.org/10.29228/jrp.498)

8. Anexos

Estudio *in silico* del uso de compuestos procedentes de plantas aromático-medicinales como posibles aditivos en la industria agroalimentaria

Documento complementario a la memoria; contiene
tablas de trazabilidad y material de apoyo metodológico

Autor

José Jorge Azara Peralta

Directores

José Francisco Martínez López
Ana María Mainar Fernández

Escuela politécnica Superior de Huesca
2026

- Índice
- Anexo A. Criterios de prefiltro y exclusión de las dianas descartadas en el pipeline. ...66
- Anexo B. Trazabilidad del filtro de quercetina.68
- Anexo C. Dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para cada compuesto.83
- Anexo D. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso, con el objetivo de dar transparencia y reproducibilidad al procedimiento.87
- Anexo E. Resultados obtenidos de BLASTp (Uniprot) durante el tamiz fino.106
- Anexo F. Resultados obtenidos tras unir BLASTp (NCBI) + BLASTp (Uniprot), generando una tabla integrada.110
- Anexo G. Propiedades fisicoquímicas de la membrana (SwissADME + PerMM).111
- Anexo H. Panel bacteriano de interés alimentario y criterios. ¡Error! Marcador no definido.
- Anexo I. Glosario de términos y abreviaturas bioinformáticas.115

Anexo A. Criterios de prefiltro y exclusión de las dianas descartadas en el pipeline.

El objetivo de este anexo es mostrar todas las dianas descartadas con su función.

Tabla A1. Dianas descartadas. Fuente: Elaboración propia (2025)

Nombre	Diana	Función
AKT1	Kinase	Quinasa reguladora de señalización eucariota; sin ortólogos funcionales bacterianos
ALK	Kinase	Receptor tirosina-quinasa exclusivo de eucariotas
AURKB	Kinase	Quinasa mitótica eucariota
AXL	Kinase	Receptor tirosina-quinasa eucariota
CAMK2B	Kinase	Quinasa dependiente de Ca ²⁺ , específica de eucariotas
CDK1	Kinase	Quinasa del ciclo celular eucariota
CDK2	Kinase	Quinasa del ciclo celular eucariota
CDK5R1	Kinase	Regulador neuronal eucariota
CDK5	Kinase	Quinasa neuronal eucariota
CDK6	Kinase	Regulación del ciclo celular
CSNK2A1	Kinase	Quinasa reguladora de señalización
DAPK1	Kinase	Quinasa asociada a apoptosis eucariota
EGFR	Kinase	Receptor de crecimiento eucariota
FLT3	Kinase	Receptor tirosina-quinasa hematopoyético
GSK3B	Kinase	Quinasa reguladora de señalización
IGF1R	Kinase	Receptor tirosina-quinasa hormonal
INSR	Kinase	Receptor de insulina
KDR	Kinase	Receptor VEGF
MET	Kinase	Receptor de HGF
MYLK	Kinase	Regulador contráctil eucariota
NEK2	Kinase	Quinasa mitótica
NEK6	Kinase	Regulación del ciclo celular
NUAK1	Kinase	Quinasa AMPK-like
PIM1	Kinase	Quinasa oncogénica
PKN1	Kinase	Quinasa reguladora citosólica
PLK1	Kinase	Regulador de mitosis
PTK2	Kinase	Focal adhesion kinase
SRC	Kinase	Tirosina-quinasa citosólica
SYK	Kinase	Señalización inmunitaria

Nombre	Diana	Función
PIK3CG	Enzyme (kinase)	Subunidad PI3K, señalización eucariota
PIK3R1	Enzyme (kinase regulator)	Regulador PI3K
PTPRS	Phosphatase	Fosfatasa receptora eucariota
BACE1	Protease	Proteasa aspartil eucariota
F2	Protease	Trombina; cascada de coagulación
MMP12	Protease	Metaloproteasa extracelular
MMP13	Protease	Metaloproteasa extracelular
MMP2	Protease	Metaloproteasa extracelular
MMP3	Protease	Metaloproteasa extracelular
MMP9	Protease	Metaloproteasa extracelular
CYP19A1	Cytochrome P450	P450 microsomal eucariota
CYP1B1	Cytochrome P450	P450 microsomal eucariota
PARP1	Enzyme	Modificación epigenética (ADP-ribosilación)
TNKS	Enzyme	Tankyrasa eucariota
TNKS2	Enzyme	Tankyrasa eucariota
TERT	Enzyme	Telomerasa; exclusivo de eucariotas
CD38	Enzyme	Enzima inmunitaria de superficie
NOX4	Enzyme	Producción de ROS eucariota
MPO	Enzyme	Enzima inmunitaria
PLA2G1B	Enzyme	Fosfolipasa secretada
ACHE	Hydrolase	Neurotransmisión eucariota
HSD17B1	Enzyme	Metabolismo hormonal
HSD17B2	Enzyme	Metabolismo hormonal
ALOX5	Oxidoreductase	Metabolismo de eicosanoides
ALOX12	Oxidoreductase	Metabolismo de eicosanoides
ALOX15	Oxidoreductase	Metabolismo de eicosanoides
MAOA	Oxidoreductase	Metabolismo de monoaminas
CA1	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
CA2	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
CA3	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
CA4	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
CA5A	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
CA6	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
CA7	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
CA9	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
CA12	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
CA13	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana

Nombre	Diana	Función
CA14	Lyase	α -anhidrasa carbónica humana
AKR1A1	Enzyme	Familia AKR eucariota redundante
AKR1B1	Enzyme	Familia AKR eucariota redundante
AKR1B10	Enzyme	Familia AKR eucariota redundante
AKR1C1	Enzyme	Familia AKR eucariota redundante
AKR1C2	Enzyme	Familia AKR eucariota redundante
AKR1C3	Enzyme	Familia AKR eucariota redundante
AKR1C4	Enzyme	Familia AKR eucariota redundante

Anexo B. Trazabilidad del filtro de quercetina.

Este anexo muestra las dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para la quercetina y su estado tras la aplicación de los prefiltros y filtros.

Tabla B1. Dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para la Quercetina. Fuente: SwissTargetPrediction (2025)

Diana (Quercetina)	Nombre	Uniprot ID	Clase	Probabilidad	Estado
Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	Cytochrome P450	1,00	Descartada
Cytochrome P450 1B1	CYP1B1	Q16678	Cytochrome P450	1,00	Descartada
Solute carrier family 22 member 12	SLC22A12	Q96S37	Electrochemical transporter	0,55	Descartada
Aldehyde reductase (by homology)	AKR1A1	P14550	Enzyme	1,00	Descartada
Aldose reductase	AKR1B1	P15121	Enzyme	1,00	Descartada
Aldo-keto reductase family 1 member B10	AKR1B10	O60218	Enzyme	0,26	Descartada
Aldo-keto reductase family 1 member C1 (by homology)	AKR1C1	Q04828	Enzyme	1,00	Descartada
Aldo-keto reductase family 1 member C2 (by homology)	AKR1C2	P52895	Enzyme	1,00	Descartada
Aldo-keto-reductase family 1 member C3 (by homology)	AKR1C3	P42330	Enzyme	1,00	Descartada
Aldo-keto reductase family 1 member C4 (by homology)	AKR1C4	P17516	Enzyme	1,00	Descartada
Arachidonate 12-lipoxygenase	ALOX12	P18054	Enzyme	1,00	Descartada
Arachidonate 15-lipoxygenase	ALOX15	P16050	Enzyme	1,00	Descartada
DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase	APEX1	P27695	Enzyme	0,68	Aceptada
Arginase-1 (by homology)	ARG1	P05089	Enzyme	0,54	Aceptada
Lymphocyte differentiation antigen CD38	CD38	P28907	Enzyme	0,26	Descartada
Glyoxalase I	GLO1	Q04760	Enzyme	1,00	Aceptada
Estradiol 17-beta-dehydrogenase 1	HSD17B1	P14061	Enzyme	0,40	Descartada
Estradiol 17-beta-dehydrogenase 2	HSD17B2	P37059	Enzyme	1,00	Descartada

Diana (Quercetina)	Nombre	Uniprot ID	Clase	Probabilidad	Estado
DNA-3-methyladenine glycosylase	MPG	P29372	Enzyme	0,55	Aceptada
Myeloperoxidase	MPO	P05164	Enzyme	1,00	Descartada
NADPH oxidase 4	NOX4	Q9NPH5	Enzyme	1,00	Descartada
Poly [ADP-ribose] polymerase-1	PARP1	P09874	Enzyme	0,26	Descartada
PI3-kinase p110-gamma subunit	PIK3CG	P48736	Enzyme	0,68	Descartada
PI3-kinase p85-alpha subunit	PIK3R1	P27986	Enzyme	1,00	Descartada
Phospholipase A2 group 1B	PLA2G1B	P04054	Enzyme	1,00	Descartada
Liver glycogen phosphorylase	PYGL	P06737	Enzyme	1,00	Aceptada
Telomerase reverse transcriptase	TERT	O14746	Enzyme	0,20	Descartada
Tankyrase-1	TNKS	O95271	Enzyme	0,26	Descartada
Tankyrase-2	TNKS2	Q9H2K2	Enzyme	0,26	Descartada
Lysine-specific demethylase 4D-like	KDM4E	B2RXH2	Eraser	0,68	Descartada
Adenosine A1 receptor (by homology)	ADORA1	P30542	Family A G protein-coupled receptor	1,00	Descartada
Adenosine A2a receptor (by homology)	ADORA2A	P29274	Family A G protein-coupled receptor	1,00	Descartada
Vasopressin V2 receptor	AVPR2	P30518	Family A G protein-coupled receptor	1,00	Descartada
Interleukin-8 receptor A	CXCR1	P25024	Family A G protein-coupled receptor	1,00	Descartada
Dopamine D4 receptor	DRD4	P21917	Family A G protein-coupled receptor	1,00	Descartada
G-protein coupled receptor 35	GPR35	Q9HC97	Family A G protein-coupled receptor	1,00	Descartada
Acetylcholinesterase	ACHE	P22303	Hydrolase	0,68	Descartada
DNA topoisomerase I (by homology)	TOP1	P11387	Isomerase	0,26	Aceptada
DNA topoisomerase II alpha	TOP2A	P11388	Isomerase	0,68	Aceptada
Serine/threonine-protein kinase AKT	AKT1	P31749	Kinase	1,00	Descartada
ALK tyrosine kinase receptor	ALK	Q9UM73	Kinase	1,00	Descartada
Serine/threonine-protein kinase Aurora-B	AURKB	Q96GD4	Kinase	1,00	Descartada
Tyrosine-protein kinase receptor UFO	AXL	P30530	Kinase	1,00	Descartada
CaM kinase II beta	CAMK2B	Q13554	Kinase	1,00	Descartada
Cyclin-dependent kinase 1	CDK1	P06493	Kinase	1,00	Descartada
Cyclin-dependent kinase 2	CDK2	P24941	Kinase	0,50	Descartada
Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1	CDK5R1 CDK5	Q15078 Q00535	Kinase	0,54	Aceptada
Cyclin-dependent kinase 6	CDK6	Q00534	Kinase	0,50	Descartada
Casein kinase II alpha	CSNK2A1	P68400	Kinase	1,00	Descartada
Death-associated protein kinase 1	DAPK1	P53355	Kinase	1,00	Descartada
Epidermal growth factor receptor erbB1	EGFR	P00533	Kinase	1,00	Descartada
Tyrosine-protein kinase receptor FLT3	FLT3	P36888	Kinase	1,00	Descartada
Glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B	P49841	Kinase	1,00	Descartada
Insulin-like growth factor I receptor	IGF1R	P08069	Kinase	1,00	Descartada
Insulin receptor	INSR	P06213	Kinase	0,68	Descartada
Vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	P35968	Kinase	1,00	Descartada
Hepatocyte growth factor receptor	MET	P08581	Kinase	1,00	Descartada
Myosin light chain kinase, smooth muscle	MYLK	Q15746	Kinase	0,68	Descartada

Diana (Quercetina)	Nombre	Uniprot ID	Clase	Probabilidad	Estado
Serine/threonine-protein kinase NEK2	NEK2	P51955	Kinase	1,00	Descartada
Serine/threonine-protein kinase NEK6	NEK6	Q9HC98	Kinase	1,00	Descartada
NUAK family SNF1-like kinase 1 Serine/threonine-protein kinase PIM1	NUAK1 PIM1	O60285 P11309	Kinase	1,00	Descartada
Protein kinase N1 Serine/threonine-protein kinase PLK1	PKN1 PLK1	Q16512 P53350	Kinase	1,00	Descartada
Focal adhesion kinase 1	PTK2	Q05397	Kinase	1,00	Descartada
Tyrosine-protein kinase SRC	SRC	P12931	Kinase	1,00	Descartada
Tyrosine-protein kinase SYK	SYK	P43405	Kinase	0,68	Descartada
Carbonic anhydrase I	CA1	P00915	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase XII	CA12	O43570	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase XIII (by homology)	CA13	Q8N1Q1	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase XIV	CA14	Q9ULX7	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase II	CA2	P00918	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase III	CA3	P07451	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase IV	CA4	P22748	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase VA	CA5A	P35218	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase VI	CA6	P23280	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase VII	CA7	P43166	Lyase	1,00	Descartada
Carbonic anhydrase IX	CA9	Q16790	Lyase	1,00	Descartada
Beta amyloid A4 protein	APP	P05067	Membrane receptor	0,26	Descartada
Estrogen receptor beta	ESR2	Q92731	Nuclear receptor	0,55	Descartada
Estrogen-related receptor alpha	ESRRA	P11474	Nuclear receptor	0,40	Descartada
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B	CCNB3 CDK1 CCNB1 CCNB2	Q8WWL7 P06493 P14635 O95067	Other cytosolic protein	0,54	Descartada
Arachidonate 5-lipoxygenase	ALOX5	P09917	Oxidoreductase	1,00	Descartada
Monoamine oxidase A	MAOA	P21397	Oxidoreductase	1,00	Descartada
Tyrosinase	TYR	P14679	Oxidoreductase	0,40	Aceptada
Xanthine dehydrogenase	XDH	P47989	Oxidoreductase	1,00	Aceptada
Receptor-type tyrosine-protein phosphatase S	PTPRS	Q13332	Phosphatase	0,55	Descartada
P-glycoprotein 1	ABCB1	P08183	Primary active transporter	1,00	Descartada
Multidrug resistance-associated protein 1	ABCC1	P33527	Primary active transporter	1,00	Descartada
ATP-binding cassette sub-family G member 2	ABCG2	Q9UNQ0	Primary active transporter	1,00	Descartada
Beta-secretase 1	BACE1	P56817	Protease	1,00	Descartada
Thrombin	F2	P00734	Protease	1,00	Descartada
Matrix metalloproteinase 12	MMP12	P39900	Protease	0,26	Descartada
Matrix metalloproteinase 13	MMP13	P45452	Protease	1,00	Descartada
Matrix metalloproteinase 2	MMP2	P08253	Protease	1,00	Descartada
Matrix metalloproteinase 3	MMP3	P08254	Protease	1,00	Descartada
Matrix metalloproteinase 9	MMP9	P14780	Protease	1,00	Descartada
Transthyretin	TTR	P02766	Secreted protein	0,26	Descartada

Diana (Quercetina)	Nombre	Uniprot ID	Clase	Probabilidad	Estado
Aryl hydrocarbon receptor	AHR	P35869	Transcription factor	0,40	Descartada
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	Unclassified protein	0,68	Descartada

Tabla B2. Dianas Humanas resultantes y listas para el cribado BLASTp de. La quercetina. Fuente: SwissTargetPrediction (2025)

UniProt ID	Nombre	Función	Estado	Función definida	Pasa a BLASTp	Motivo
P27695	APEX1	AP endonuclease; DNA base excision repair	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí (función principal clara)	SI	Supera todos los filtros
P05089	ARG1	Arginase; urea cycle	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí	SI	Supera todos los filtros
Q04760	GLO1	Glyoxalase I; methylglyoxal detoxification	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí (enzima metabólica con función principal bien caracterizada)	SI	Supera todos los filtros
P29372	MPG	DNA glycosylase; base excision repair	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí	SI	Supera todos los filtros
P06737	PYGL	Allosteric Enzyme in glycogen catabolism	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí	NO	Solo de eucariotas, hígado.
P11387	TOP1	Topoisomerasa i y II de eucariotas	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí	NO	Solo de eucariotas
P11388	TOP2A	Topoisomerasa i y II de eucariotas	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí	NO	Solo de eucariotas
Q15078 Q00535	CDK5R1 y CDK5	Activadores neuronales	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí	NO	Quinasa reguladora neuronal eucariota
P14679	TYR	Oxidasa fomacion de pigmentos (melanina)	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí	NO	Ruta de melanogénesis eucariota
P47989	XDH	Oxidoreductasa, enzima para degradación en ac. úrico	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Sí	NO	Oxidoreductasa eucariota no comparable funcionalmente

Tabla B3. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso de la Quercetina para su diana humana APEX1. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P27695	WP_336004515.1	Fusobacterium polymorphum	53,725	3,38E-95	72,55
P27696	WP_324269909.1	Fusobacterium polymorphum	53,725	4,25E-95	72,55
P27697	WP_124796954.1	Fusobacterium canifelinum	53,307	8,18E-95	72,37
P27698	WP_015263673.1	Desulfitobacterium dichloroeliminans	54,545	1,06E-94	71,54
P27699	WP_338946136.1	Fusobacterium canifelinum	52,918	1,23E-94	72,37
P27700	WP_335995477.1	Fusobacterium polymorphum	53,725	1,59E-94	72,55
P27701	WP_029493159.1	Fusobacterium hwasookii	52,918	2,05E-94	71,98

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P27702	WP_315281702.1	Fusobacterium hwasookii	52,918	2,36E-94	72,76
P27703	WP_098994027.1	Fusobacterium polymorphum	53,725	3,81E-94	72,16
P27704	WP_005917433.1	Fusobacterium hwasookii	52,14	1,38E-93	72,37
P27705	WP_427169089.1	Fusobacterium nucleatum	52,157	3,55E-93	72,94
P27706	WP_029491482.1	Fusobacterium hwasookii	52,941	3,72E-93	72,94
P27707	WP_405357643.1	Fusobacterium polymorphum	52,918	7,32E-93	71,6
P27708	WP_336184752.1	Fusobacterium polymorphum	52,941	7,4E-93	72,16
P27709	WP_204640208.1	Fusobacterium periodonticum	52,157	8,53E-93	72,94
P27710	WP_201627325.1	Fusobacterium canifelinum	52,529	1E-92	71,6
P27711	WP_335971864.1	Fusobacterium polymorphum	52,918	1,05E-92	71,6
P27712	WP_442567710.1	Fusobacterium sp.	52,157	1,07E-92	72,55
P27713	WP_099996909.1	Fusobacterium pseudoperiodonticum	51,373	1,08E-92	73,33
P27714	WP_032890524.1	Fusobacterium polymorphum	52,918	1,1E-92	71,21
P27715	WP_005900870.1	Fusobacterium	52,918	1,11E-92	71,6
P27716	WP_338989355.1	Fusobacterium polymorphum	52,918	1,33E-92	71,21
P27717	WP_029495397.1	Fusobacterium hwasookii	52,549	1,47E-92	72,94
P27718	WP_454944818.1	Fusobacterium hwasookii	52,529	1,49E-92	71,6
P27719	WP_088765199.1	Fusobacterium polymorphum	52,529	1,81E-92	71,21
P27720	WP_238983354.1	Fusobacterium polymorphum	52,529	1,87E-92	71,21
P27721	WP_298971477.1	uncultured Fusobacterium sp.	52,157	1,89E-92	72,55
P27722	WP_336177228.1	Fusobacterium polymorphum	52,529	2,09E-92	71,6
P27723	WP_100025815.1	Fusobacterium	52,157	2,48E-92	72,94
P27724	WP_339003628.1	Fusobacterium polymorphum	52,529	2,68E-92	70,82
P27725	WP_336011943.1	Fusobacterium polymorphum	52,529	2,89E-92	71,6
P27726	WP_338977638.1	Fusobacterium polymorphum	52,14	3,3E-92	71,21
P27727	WP_185167209.1	Fusobacterium hwasookii	51,751	3,48E-92	71,98
P27728	WP_008794735.1	Fusobacterium	51,765	3,72E-92	72,94
P27729	WP_295195205.1	Veillonella sp.	55,039	3,79E-92	71,71
P27730	WP_099985506.1	Fusobacterium pseudoperiodonticum	51,765	4,99E-92	72,94
P27731	WP_408105447.1	Helcococcus	52,549	5,14E-92	72,16
P27732	WP_324283227.1	Fusobacterium polymorphum	52,918	5,45E-92	70,82
P27733	WP_088337817.1	Fusobacterium polymorphum	52,14	6,07E-92	71,21
P27734	WP_238972994.1	Fusobacterium	53,307	6,35E-92	70,82
P27735	WP_336039181.1	Fusobacterium polymorphum	52,529	6,35E-92	71,21
P27736	WP_099986365.1	Fusobacterium pseudoperiodonticum	51,765	7E-92	72,55
P27737	WP_336161544.1	Fusobacterium polymorphum	52,14	7,31E-92	71,21
P27738	WP_070766492.1	Fusobacterium sp. HMSC064B11	52,529	7,39E-92	70,82
P27739	WP_099011072.1	Fusobacterium polymorphum	52,529	7,72E-92	71,21
P27740	WP_134743988.1	Helcococcus	52,549	8,04E-92	71,76

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P27741	WP_005973817.1	Fusobacterium periodonticum	51,765	8,15E-92	72,55
P27742	WP_369231696.1	Fusobacterium animalis	52,529	8,43E-92	70,82
P27743	WP_035915100.1	Fusobacterium necrophorum	51,765	8,68E-92	72,94
P27744	WP_408171938.1	Helcococcus bovis	52,549	9,17E-92	71,76

Tabla B4. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso de la Quercetina para su diana humana ARG1. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P05089	WP_341471599.1	Candidatus Chlorohelix allophototropha	46,341	1,51E-76	60,63
P05090	WP_342396880.1	Candidatus Chlorohelix sp.	44,483	3,85E-75	61,03
P05091	WP_341362858.1	unclassified Ureibacillus	44,262	4,14E-74	63,93
P05092	WP_062678981.1	Parageobacillus toebii	43,234	8,2E-74	65,68
P05093	WP_285756474.1	Parageobacillus sp. G301	43,234	1,75E-73	65,35
P05094	WP_019414261.1	Paenisporosarcina sp. TG20	42,904	1,97E-73	64,03
P05095	WP_143416233.1	Geobacillus sp. E263	42,904	3,87E-73	65,68
P05096	WP_012748917.1	Parageobacillus	43,234	4,41E-73	65,35
P05097	WP_040225659.1	Bhargavaea cecembensis	43,464	4,6E-73	62,75
P05098	WP_044894227.1	Aeribacillus alveayuensis	41,447	7,39E-73	64,14
P05099	WP_043903349.1	Parageobacillus genomsp. 1	43,234	8E-73	64,69
P05100	WP_449538523.1	Ferdinandcohnia sp. Marseille-Q9671	43,934	8,44E-73	63,61
P05101	WP_374718989.1	Parageobacillus toebii	43,234	1,36E-72	65,35
P05102	WP_419152525.1	Aeribacillus alveayuensis	41,447	1,67E-72	63,82
P05103	WP_077620261.1	Litchfieldia sinesaloumensis	43,607	2,29E-72	63,61
P05104	WP_081211169.1	Geobacillus sp. 46C-IIa	43,709	2,34E-72	64,24
P05105	WP_191708889.1	Ureibacillus galli	43,894	2,75E-72	63,7
P05106	WP_335423764.1	Bacillus sp. JJ1566	42,295	3,2E-72	64,59
P05107	WP_412895757.1	Bacillus sp. 1P02SD	42,951	3,2E-72	63,28
P05108	WP_020958396.1	Geobacillus	44,667	3,21E-72	63,33
P05109	WP_251223496.1	Halalkalibacter oceani	42,715	3,35E-72	63,91
P05110	WP_121448403.1	Ferdinandcohnia sp. SAFN-114	43,934	3,46E-72	63,61
P05111	WP_036187613.1	Ureibacillus manganicus	42,763	3,53E-72	63,82
P05112	WP_136381848.1	Bacillus timonensis	42,623	3,89E-72	63,28
P05113	WP_327997453.1	Geobacillus thermodenitrificans	44	4,07E-72	63
P05114	WP_087959813.1	Geobacillus thermodenitrificans	43,667	4,39E-72	63
P05115	WP_029761592.1	Geobacillus	43,667	4,54E-72	63

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P05116	WP_063166967.1	Geobacillus	43,377	5,23E-72	64,24
P05117	WP_251194452.1	Halalkalibacter oceani	42,715	5,89E-72	63,58
P05118	WP_144972405.1	Geobacillus sp. C56-T2	43,667	6,02E-72	64
P05119	WP_154312079.1	Psychrobacillus sp. FSL K6-2843	43,333	6,4E-72	62,33
P05120	WP_033023359.1	Geobacillus	43,667	6,78E-72	64
P05121	WP_191697569.1	Psychrobacillus	43,333	7,53E-72	62,33
P05122	WP_008881531.1	Geobacillus	43,667	7,56E-72	63
P05123	WP_322310704.1	Geobacillus subterraneus	43,377	9,08E-72	64,24
P05124	WP_309536477.1	Fredinandcohnia sp. QZ13	42,623	9,17E-72	63,61
P05125	WP_435994173.1	Rossellomorea sp. LjRoot5	43,377	9,27E-72	64,24
P05126	WP_149157934.1	Bacillaceae	43,046	1E-71	64,24
P05127	WP_335705496.1	Bacillus sp. JJ1562	42,295	1,04E-71	63,93
P05128	WP_034765818.1	Bacillaceae	43,377	1,1E-71	64,24
P05129	WP_122973674.1	Lysinibacillus halotolerans	43,607	1,12E-71	63,28
P05130	WP_119884282.1	Paenisporosarcina cavernae	42,244	1,17E-71	62,05
P05131	WP_010284929.1	Bacillus timonensis	43,279	1,22E-71	63,61
P05132	WP_151112074.1	Psychrobacillus sp. AK 1817	43,333	1,3E-71	62
P05133	WP_063193554.1	Geobacillus sp. JS12	42,715	1,31E-71	64,24
P05134	WP_237419692.1	Geobacillus stearothermophilus	43,667	1,72E-71	63,33
P05135	WP_298471314.1	uncultured Psychrobacillus sp.	43,243	1,74E-71	63,18
P05136	WP_342567273.1	Psychrobacillus sp. FSL K6-4046	43,243	1,76E-71	63,18
P05137	WP_453992338.1	Bacillus nitroreducens	42,951	1,96E-71	63,28

Tabla B5. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso de la Quercetina para su diana humana GLO1. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
Q04760	WP_298645455.1	Tistrella mobilis	64,912	3,85E-76	78,36
Q04760	WP_372022356.1	Tistrella mobilis	64,912	3,94E-76	78,36
Q04760	WP_322855466.1	Marinobacter qingdaonensis	64,706	4,36E-76	77,65
Q04760	WP_116301375.1	Alkalilimnicola ehrlichii	63,953	5,26E-76	76,74
Q04760	WP_375170841.1	Marinobacter sp.	64,706	6,2E-76	77,06
Q04760	WP_014753276.1	Tistrella mobilis	64,327	7,6E-76	78,36
Q04760	WP_372070140.1	Tistrella mobilis	64,912	8,12E-76	77,78
Q04760	WP_345960110.1	Tistrella mobilis	64,912	1,2E-75	78,95
Q04760	WP_062761875.1	Tistrella mobilis	64,912	1,48E-75	78,95
Q04760	WP_302908824.1	Marinobacter suaedae	67,925	1,96E-75	81,13
Q04760	WP_223794319.1	Marinobacter sp. F4216	67,925	2,16E-75	81,76
Q04760	WP_300146558.1	Alcanivorax sp.	64,706	2,19E-75	78,24

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
Q04760	WP_296713573.1	Tistrella sp.	67,273	2,3E-75	80
Q04760	WP_290511332.1	Alcanivorax sp.	64,706	3,54E-75	77,65
Q04760	WP_300523615.1	Alcanivorax sp.	64,706	4,21E-75	77,65
Q04760	WP_448559150.1	Tistrella mobilis	64,912	4,38E-75	78,36
Q04760	WP_297767499.1	uncultured Alcanivorax sp.	63,953	4,45E-75	76,74
Q04760	WP_371998885.1	Tistrella mobilis	67,273	4,73E-75	79,39
Q04760	WP_414432827.1	Alcanivorax sp. IL2	63,953	1,08E-74	76,74
Q04760	WP_116919278.1	Tamilnaduibacter salinus	61,765	1,32E-74	78,82
Q04760	WP_246972659.1	Alcanivorax sp. S6407	63,529	1,6E-74	77,65
Q04760	WP_095611151.1	Tamilnaduibacter salinus	61,765	2,4E-74	78,24
Q04760	WP_415038936.1	Alcanivorax sp.	63,372	2,74E-74	76,74
Q04760	WP_153498845.1	Alcanivorax sediminis	62,353	3,64E-74	78,24
Q04760	WP_273010047.1	unclassified Alcanivorax	63,529	4,95E-74	78,24
Q04760	WP_286220658.1	Marinobacter apostichopi	63,529	5,58E-74	76,47
Q04760	WP_414430578.1	unclassified Alcanivorax	63,372	7,26E-74	76,74
Q04760	WP_349379973.1	Alcanivorax sp.	63,529	7,5E-74	78,24
Q04760	WP_127333525.1	Marinobacter sp. NP-4(2019)	62,353	8,11E-74	77,65
Q04760	WP_260036435.1	unclassified Marinobacter	64,118	8,46E-74	75,29
Q04760	WP_035245792.1	Alcanivorax jadensis	63,529	1,02E-73	78,24
Q04760	WP_434535445.1	Alcanivorax sp.	62,941	1,14E-73	78,24
Q04760	WP_203299775.1	Marinobacter sediminum	62,353	1,25E-73	78,24
Q04760	WP_076724563.1	Marinobacter lutoensis	64,118	1,36E-73	75,29
Q04760	WP_305896178.1	Marinobacter sp. MDS2	62,353	1,53E-73	78,24
Q04760	WP_372635083.1	Alcanivorax jadensis	62,941	1,78E-73	76,47
Q04760	WP_290537013.1	Alcanivorax sp.	62,941	1,86E-73	77,06
Q04760	WP_335626034.1	Alcanivorax jadensis	62,941	2,17E-73	77,65
Q04760	WP_272962054.1	Alcanivorax jadensis	62,941	2,17E-73	78,24
Q04760	WP_150989373.1	Marinobacter	62,353	2,48E-73	78,24
Q04760	WP_423939781.1	Alcanivorax sediminis	61,765	2,5E-73	77,65
Q04760	WP_063509833.1	unclassified Alcanivorax	63,529	2,95E-73	77,06
Q04760	WP_418051821.1	Marinobacter sp. SBS5	62,353	3,08E-73	77,06
Q04760	WP_223134145.1	Marinobacter sp. AL4B	61,765	3,15E-73	77,65
Q04760	WP_372972693.1	Marinobacter sp.	62,353	3,22E-73	77,06
Q04760	WP_323753567.1	Marinobacter sp.	61,765	3,25E-73	78,24
Q04760	WP_103917250.1	Alcanivorax sp. DSM 26293	63,529	3,32E-73	77,06
Q04760	WP_062815144.1	unclassified Alcanivorax	63,529	3,47E-73	77,06
Q04760	WP_012136662.1	Marinobacter lipolyticus	66,038	3,79E-73	80,5
Q04760	WP_435104021.1	Arhodomonas sp. AD133	61,176	3,83E-73	75,29

Tabla B6. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso de la Quercetina para su diana humana MPG. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P29372	WP_166048584.1	Thioalkalivibrio sp. XN279	55,838	1,46E-59	71,07
P29372	WP_165346155.1	Thioalkalivibrio sp. XN8	54,95	4,33E-59	71,29

Tabla B7. Resultados obtenidos de BLASTp (UniProt) durante el tamiz fino de la quercetina para su diana humana APEX1. Fuente: UniProt (2025)

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
L0FA74	Exodeoxyribonuclease III OS=Desulfitobacterium dichloroeliminans (strain LMG P-21439 / DCA1) OX=871963 GN=Desdj_3320 PE=3 SV=1	Desulfitobacterium dichloroeliminans (strain LMG P-21439 / DCA1)	54,5	2,70E-94
A0ABN0H0A3	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium hwasookii ChDC F128 OX=1216362 GN=B437_05965 PE=4 SV=1	Fusobacterium hwasookii ChDC F128	52,5	6,90E-93
A0ABX7CE62	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium canifelinum OX=285729 GN=xth PE=4 SV=1	Fusobacterium canifelinum	52,5	2,00E-92
A0ABW9F5D2	Exodeoxyribonuclease III OS=Helcococcus bovis OX=3153252 GN=ABGF40_01700 PE=4 SV=1	Helcococcus bovis	52,5	2,50E-92
A0A4R9C5Y1	Exodeoxyribonuclease III OS=Helcococcus ovis OX=72026 GN=xth PE=3 SV=1	Helcococcus ovis	52,5	5,10E-92
A0A1Z3CJK3	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium nucleatum subsp. polymorphum OX=76857 GN=xth PE=3 SV=1	Fusobacterium nucleatum subsp. polymorphum	52,5	1,10E-91
A0ABR4WJE8	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium periodonticum 2_1_31 OX=469599 GN=FSAG_001907 PE=4 SV=1	Fusobacterium periodonticum 2_1_31	51,8	1,60E-91
A0A1M6H3L0	Exodeoxyribonuclease-3 OS=Lutispora thermophila DSM 19022 OX=1122184 GN=SAMN02745176_02633 PE=3 SV=1	Lutispora thermophila DSM 19022	52,5	2,10E-91
A0AAD0F1E5	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium pseudoperiodonticum OX=2663009 GN=xth PE=3 SV=1	Fusobacterium pseudoperiodonticum	51,8	2,30E-91
A0A9X3XQ91	Exodeoxyribonuclease III OS=Clostridium tertium OX=1559 GN=NE398_13020 PE=3 SV=1	Clostridium tertium	51,8	4,30E-91
A0A2K4ZHE1	Exodeoxyribonuclease OS=Acetatifactor muris OX=879566 GN=exoA PE=3 SV=1	Acetatifactor muris	53,3	6,00E-91
Q8RH63	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum (strain ATCC 25586 / DSM 15643 / BCRC 10681 / CIP 101130 / JCM 8532 / KCTC 2640 / LMG 13131 / VPI 4355) OX=190304 GN=xth PE=3 SV=1	Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum (strain ATCC 25586 / DSM 15643 / BCRC 10681 / CIP 101130 / JCM 8532 / KCTC 2640 / LMG 13131 / VPI 4355)	52,5	6,50E-91
A0A4Q2KZ59	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium necrophorum OX=859 GN=xth PE=3 SV=1	Fusobacterium necrophorum	51	8,30E-91
A0ABT7HIA8	Exodeoxyribonuclease III OS=Sneathia sanguinegens OX=40543 GN=QQA45_01785 PE=4 SV=1	Sneathia sanguinegens	52,1	1,90E-90
A0A133PD98	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium nucleatum OX=851 GN=HMPREF3221_00106 PE=3 SV=1	Fusobacterium nucleatum	52,1	2,60E-90
F9EJJ7	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium animalis ATCC 51191 OX=997347 GN=exoA PE=3 SV=1	Fusobacterium animalis ATCC 51191	52,1	2,60E-90
A0ABV3YBW8	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium vincentii OX=155615 GN=AB6N33_09220 PE=4 SV=1	Fusobacterium vincentii	52,5	3,70E-90

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
A0A2K9E742	Exodeoxyribonuclease OS=Acetivibrio saccincola OX=1677857 GN=exoA PE=3 SV=1	Acetivibrio saccincola	52,1	1,00E-89
A0ABT4DK82	Exodeoxyribonuclease III OS=Fusobacterium simiae OX=855 GN=OCK72_10250 PE=4 SV=1	Fusobacterium simiae	52,1	1,50E-89
A0A1M6JU93	Exodeoxyribonuclease-3 OS=Hespellia stercorisuis DSM 15480 OX=1121950 GN=SAMN02745243_00729 PE=3 SV=1	Hespellia stercorisuis DSM 15480	52,6	3,80E-89
A0A1G7UB01	Exodeoxyribonuclease-3 OS=Desulfosporosinus hippei DSM 8344 OX=1121419 GN=SAMN05443529_10380 PE=3 SV=1	Desulfosporosinus hippei DSM 8344	50,2	5,40E-89
A0ABS2GFP1	Exodeoxyribonuclease III OS=Veillonella magna OX=464322 GN=xth PE=4 SV=1	Veillonella magna	52,5	5,80E-89
A0A937JZ93	Exodeoxyribonuclease III OS=Fulvivirga sediminis OX=2803949 GN=xth PE=3 SV=1	Fulvivirga sediminis	51,9	6,60E-89
A0ABR7HF45	Exodeoxyribonuclease III OS=Hungatella hominis OX=2763050 GN=xth PE=4 SV=1	Hungatella hominis	52	8,00E-89
A0A1M6T197	Exodeoxyribonuclease-3 OS=Paramaledivibacter caminithermalis (strain DSM 15212 / CIP 107654 / DVIRD3) OX=1121301 GN=SAMN02745912_03518 PE=3 SV=1	Paramaledivibacter caminithermalis (strain DSM 15212 / CIP 107654 / DVIRD3)	52,2	8,00E-89
A0A1G5FHK1	Exodeoxyribonuclease-3 OS=Butyrivibrio hungatei OX=185008 GN=SAMN02910451_02402 PE=3 SV=1	Butyrivibrio hungatei	51,2	1,70E-88
A0A1I5TY31	Exodeoxyribonuclease-3 OS=Butyrivibrio proteoclasticus OX=43305 GN=SAMN04487928_11092 PE=3 SV=1	Butyrivibrio proteoclasticus	51	1,70E-88
H3NMK5	Exodeoxyribonuclease III (Xth) OS=Helcococcus kunzii ATCC 51366 OX=883114 GN=HMPREF9709_00566 PE=3 SV=1	Helcococcus kunzii ATCC 51366	49,8	2,20E-88
A0ABS8DI29	Exodeoxyribonuclease III OS=Bariatricus massiliensis OX=1745713 GN=xth PE=4 SV=1	Bariatricus massiliensis	53	2,20E-88
A0A1H9RQF6	Exodeoxyribonuclease-3 OS=Lachnobacterium bovis OX=140626 GN=SAMN02910429_00952 PE=3 SV=1	Lachnobacterium bovis	51,8	2,40E-88
A0A2V3Y9D4	Exodeoxyribonuclease-3 OS=Hungatella effluvii OX=1096246 GN=DFR60_104326 PE=3 SV=1	Hungatella effluvii	52	3,20E-88
J7IWS7	Exodeoxyribonuclease III OS=Desulfosporosinus meridiei (strain ATCC BAA-275 / DSM 13257 / KCTC 12902 / NCIMB 13706 / S10) OX=768704 GN=Desmer_4373 PE=3 SV=1	Desulfosporosinus meridiei (strain ATCC BAA-275 / DSM 13257 / KCTC 12902 / NCIMB 13706 / S10)	50,2	3,20E-88
A0A1D9NXY2	Exodeoxyribonuclease III Xth OS=Butyrivibrio hungatei OX=185008 GN=bhn_I0008 PE=3 SV=1	Butyrivibrio hungatei	50,8	3,40E-88
A0A1H3HAB2	Exodeoxyribonuclease-3 OS=Lachnobacterium bovis DSM 14045 OX=1122142 GN=SAMN02910414_00804 PE=3 SV=1	Lachnobacterium bovis DSM 14045	51,4	4,60E-88
A0A8J8SIQ6	Exodeoxyribonuclease III OS=Vallitalea pronyensis OX=1348613 GN=xth PE=3 SV=1	Vallitalea pronyensis	51	4,60E-88
A0A1I2L6P0	Exodeoxyribonuclease III OS=Clostridium cadaveris OX=1529 GN=xth PE=3 SV=1	Clostridium cadaveris	49,8	6,20E-88

Tabla B8. Resultados obtenidos de BLASTp (UniProt) durante el tamiz fino de la quercetina para su diana humana GLO1. Fuente: UniProt (2025)

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
A0ABU5NZ63	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter qingdaonensis OX=3108486 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter qingdaonensis	6,47E+01	4,90E-78

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
A0A3E0WY13	Lactoylglutathione lyase OS=Alkalilimnicola ehrlichii OX=351052 GN=CAL65_06915 PE=3 SV=1	Alkalilimnicola ehrlichii	6,47E+01	1,00E-77
A0ABT8VXK6	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter suaedae OX=3057675 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter suaedae	6,79E+01	2,10E-77
A0A2T1KDX3	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter halophilus OX=1323740 GN=gloA PE=3 SV=1	Marinobacter halophilus	6,60E+01	9,40E-76
I3TUT6	Lactoylglutathione lyase OS=Tistrella mobilis (strain KA081020-065) OX=1110502 GN=TMO_b0516 PE=3 SV=1	Tistrella mobilis (strain KA081020-065)	6,67E+01	1,10E-75
A0A2A2I3C2	lactoylglutathione lyase OS=Tamilnaduibacter salinus OX=1484056 GN=gloA PE=3 SV=1	Tamilnaduibacter salinus	6,18E+01	1,40E-75
A0ABR4WFR0	Lactoylglutathione lyase OS=Alcanivorax jadensis T9 OX=1177181 GN=T9A_01051 PE=4 SV=1	Alcanivorax jadensis T9	6,35E+01	4,10E-75
R8B359	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter lipolyticus SM19 OX=1318628 GN=MARLIPO_L_03320 PE=3 SV=1	Marinobacter lipolyticus SM19	6,60E+01	4,10E-75
A0A1V2DQY2	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter lutaoensis OX=135739 GN=BTO32_10330 PE=3 SV=1	Marinobacter lutaoensis	6,41E+01	6,00E-75
A0A6N7LPJ2	Lactoylglutathione lyase OS=Alcanivorax sediminis OX=2663008 GN=gloA PE=3 SV=1	Alcanivorax sediminis	6,24E+01	8,20E-75
A0ABX7MR74	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter salinisoli OX=2769486 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter salinisoli	6,60E+01	8,20E-75
A0ABT7IAY3	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter azerbaijanicus OX=3050455 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter azerbaijanicus	6,54E+01	9,10E-75
A0ABQ6YE21	Lactoylglutathione lyase OS=Alcanivorax xiamenensis OX=1177156 GN=A6D6_00098 PE=4 SV=1	Alcanivorax xiamenensis	6,18E+01	1,10E-74
A6F5P9	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter algicola DG893 OX=443152 GN=MDG893_03165 PE=3 SV=1	Marinobacter algicola DG893	6,54E+01	1,30E-74
W5Z1Z9	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter salarius OX=1420917 GN=AU15_18740 PE=3 SV=1	Marinobacter salarius	6,54E+01	1,30E-74
A0A4U6R3H4	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter panjinensis OX=2576384 GN=gloA PE=3 SV=1	Marinobacter panjinensis	6,56E+01	1,70E-74
A0ABT7H8W6	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter albus OX=3030833 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter albus	6,24E+01	1,70E-74
A0A3M2RH66	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter litoralis OX=187981 GN=gloA_2 PE=3 SV=1	Marinobacter litoralis	6,48E+01	1,70E-74
A0A4Z1C046	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter confluentis OX=1697557 GN=gloA PE=3 SV=1	Marinobacter confluentis	6,18E+01	6,70E-74
A0A368UUC9	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter nauticus OX=2743 GN=DET51_109232 PE=3 SV=1	Marinobacter nauticus	6,12E+01	6,70E-74
A0A1I0CC47	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter segnicrescens OX=430453 GN=SAMN04487962_10581 PE=3 SV=1	Marinobacter segnicrescens	6,42E+01	9,60E-74
A0A9Q3ZEY5	Lactoylglutathione lyase OS=Alloalcanivorax xenomutans OX=1094342 GN=gloA PE=3 SV=1	Alloalcanivorax xenomutans	6,06E+01	1,30E-73
A0A072N4H1	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter nitratireducens OX=1137280 GN=D777_01579 PE=3 SV=1	Marinobacter nitratireducens	6,29E+01	1,40E-73
A0ABQ3B5Z1	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter zhanjiangensis OX=578215 GN=GCM10007071_30730 PE=4 SV=1	Marinobacter zhanjiangensis	6,42E+01	1,90E-73
A0ABU2HDL8	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter xiaoshiensis OX=3073652 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter xiaoshiensis	6,54E+01	1,90E-73
A0A1I3VLI7	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter persicus OX=930118 GN=SAMN05216429_10861 PE=3 SV=1	Marinobacter persicus	6,24E+01	2,70E-73
A0ABW2IRP5	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter aromaticivorans OX=1494078 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter aromaticivorans	6,54E+01	2,70E-73
A0A259W529	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter vinifirmus OX=355591 GN=gloA PE=3 SV=1	Marinobacter vinifirmus	6,35E+01	2,70E-73
N6VXS0	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter nanhaiticus D15- 8W OX=626887 GN=gloA PE=3 SV=1	Marinobacter nanhaiticus D15-8W	6,18E+01	3,10E-73
A0A1D9GGU1	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter salinus OX=1874317 GN=BKP64_00380 PE=3 SV=1	Marinobacter salinus	6,12E+01	3,90E-73

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
K0C785	Lactoylglutathione lyase OS=Alcanivorax dieselolei (strain DSM 16502 / CGMCC 1.3690 / MCCC 1A00001 / B-5) OX=930169 GN=B5T_00056 PE=3 SV=1	Alcanivorax dieselolei (strain DSM 16502 / CGMCC 1.3690 / MCCC 1A00001 / B-5)	6,00E+01	3,90E-73
A0A116GQ97	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter gudaonensis OX=375760 GN=SAMN04488073_1336 PE=3 SV=1	Marinobacter gudaonensis	6,00E+01	3,90E-73
A0ABT2QU54	Lactoylglutathione lyase OS=Alloalcanivorax balearicus MACL04 OX=1177182 GN=MA04_00353 PE=4 SV=1	Alloalcanivorax balearicus MACL04	6,00E+01	3,90E-73
A0ABZ3E095	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter alkaliphilus OX=254719 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter alkaliphilus	6,29E+01	5,20E-73
A0A2S6G4Y9	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter persicus OX=930118 GN=B0H24_101825 PE=3 SV=1	Marinobacter persicus	6,48E+01	5,70E-73
A0ABS0AK69	Lactoylglutathione lyase OS=Alloalcanivorax venustensis ISO4 OX=1177184 GN=ISO4_03130 PE=4 SV=1	Alloalcanivorax venustensis ISO4	6,18E+01	7,60E-73
A0AAQ1G7Y1	Lactoylglutathione lyase OS=Halopseudomonas aestusnigri OX=857252 GN=SAMN05216586_10745 PE=3 SV=1	Halopseudomonas aestusnigri	6,32E+01	9,10E-73
G6YWD6	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter manganoxydans Mni7-9 OX=1094979 GN=KYE_15978 PE=3 SV=1	Marinobacter manganoxydans Mni7-9	5,94E+01	1,10E-72
A0ABV8QKY0	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter lacisalsi OX=475979 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter lacisalsi	6,42E+01	1,10E-72
A0A851HVW5	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter adhaerens OX=1033846 GN=gloA PE=3 SV=1	Marinobacter adhaerens	6,34E+01	1,10E-72
A0A137S8L8	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter excellens LAMA 842 OX=1306954 GN=J122_2639 PE=3 SV=1	Marinobacter excellens LAMA 842	6,29E+01	1,10E-72
A0A3D8H2J1	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter flavimaris OX=262076 GN=gloA PE=3 SV=1	Marinobacter flavimaris	5,94E+01	1,10E-72
A0ABU3W0V1	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter xestospongiae OX=994319 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter xestospongiae	6,42E+01	1,10E-72
A0ABT5Y8D8	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter iranensis OX=2962607 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter iranensis	6,42E+01	1,20E-72
A0ABV4WBT3	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter shengliensis OX=1389223 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter shengliensis	6,29E+01	1,50E-72
M7CT64	lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter santoriniensis NKSG1 OX=1288826 GN=MSNKSG1_10658 PE=3 SV=1	Marinobacter santoriniensis NKSG1	6,24E+01	1,60E-72
A0ABS6A9J2	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter salexigens OX=1925763 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter salexigens	6,23E+01	1,60E-72
A0ABW0RKS8	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter koreensis OX=335974 GN=gloA PE=4 SV=1	Marinobacter koreensis	6,24E+01	1,60E-72
A0A1H3E2P8	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter mobilis OX=488533 GN=SAMN04487960_1167 PE=3 SV=1	Marinobacter mobilis	6,40E+01	2,40E-72
A0A1I4ST98	Lactoylglutathione lyase OS=Marinobacter zhejiangensis OX=488535 GN=SAMN04487963_3308 PE=3 SV=1	Marinobacter zhejiangensis	6,46E+01	2,40E-72

Evidencia de dominios y familias (Pfam/InterPro)

Tabla B9.

Compuesto: Quercetina

Diana Humana: APEX1. Fuente: Elaboración propia.

Nombre	Identidad (%)	E-value	Cobertura	Coinciden	Tipo bacteria	Coherencia	Ortólogo funcional	Comentario
Fusobacterium canifelinum	53,307	8,18E-95	72,37	Sí	Otro	ALTA	Sí	Proteína bacteriana anotada como thymidylate synthase (ThyA), con EC 2.1.1.45 idéntico al humano, dominio ThyA conservado y alta identidad y cobertura. Ortólogo funcional claro
Fusobacterium nucleatum	52,157	3,55E-93	72,94	Sí	Otro	ALTA	Sí	

Tabla B10.

Compuesto: Quercetina

Diana Humana: APEX1. Fuente: Elaboración propia.

UniProt ID	Proteína	Funcion	Número EC	Familia / Dominio	Código NCBI Proteína	Nombre Proteína
P27695	DNA repair nuclease/redox regulator APEX1	Hydrolysis of the deoxyribose N-glycosidic bond to excise 3-methyladenine, and 7-methylguanine from the damaged DNA polymer formed by alkylation lesions.	3.1.11.2 y 3.1.21	Belongs to the DNA repair enzymes AP/ExoA family.	WP_124796954.1	exodeoxyribonuclease III
P27695	DNA repair nuclease/redox regulator APEX1	Hydrolysis of the deoxyribose N-glycosidic bond to excise 3-methyladenine, and 7-methylguanine from the damaged DNA polymer formed by alkylation lesions.	3.1.11.2 y 3.1.21	Belongs to the DNA repair enzymes AP/ExoA family.	WP_427169089.1	exodeoxyribonuclease III

Tabla B11.

Compuesto: Quercetina

Diana Humana: APEX1. Fuente: Elaboración propia.

UniProt ID	Función	Número EC	Familia / Dominio	Coherencia y ortólogo	Comentario
P27695	Nucleasa activitie and DNA repair	3.1.11.2	Ape1-like_AP-endo. Human Ape1-like subfamily of the ExoIII family apurinic/apryrimidinic (AP) endonucleases; cd09087	ALTA / Si	Proteína bacteriana anotada como exodeoxyribonuclease III, con EC 3.1.11.2 idéntico al

P27695	Multifunctional DNA-repair enzyme similar to the Escherichia coli exonuclease III	3.1.11.2	Ape1-like_AP-endo. Human Ape1-like subfamily of the ExoIII family apurinic/aprimidinic (AP) endonucleases; cd09088	ALTA / Si	humano APEX1. Presenta dominio AP endonuclease (Ape1-like) conservado y función equivalente en reparación del ADN. Se considera un ortólogo funcional claro. Homólogo bacteriano de APEX1 perteneciente a la familia ExoIII/AP endonuclease, con conservación del dominio catalítico, función de reparación del ADN y EC 3.1.11.2. Ortología funcional confirmada.
--------	---	----------	--	-----------	---

Tabla B12.
Compuesto: Quercetina
Diana Humana: MPG. Fuente: Elaboración propia.

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E-value	Cobertura (%)	Coincide	Tipo Bacteria
sp P29372 3MG_HUMAN	WP_166048584.1	Thioalkalivibrio sp. XN279	55,838	1,46E-59	71,07	NO	Otro
sp P29372 3MG_HUMAN	WP_165346155.1	Thioalkalivibrio sp. XN8	54,95	4,33E-59	71,29	NO	Otro

Tabla B13.
Compuesto: Quercetina
Diana Humana: GLO1. Fuente: Elaboración propia.

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E-value	Cobertura (%)	Coincide	Tipo Bacteria
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_298645455.1	Tistrella mobilis	64,912	3,85E-76	78,36	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_372022356.1	Tistrella mobilis	64,912	3,94E-76	78,36	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_322855466.1	Marinobacter qingdaonensis	64,706	4,36E-76	77,65	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_116301375.1	Alkalilimnicola ehrlichii	63,953	5,26E-76	76,74	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_375170841.1	Marinobacter sp.	64,706	6,2E-76	77,06	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_014753276.1	Tistrella mobilis	64,327	7,6E-76	78,36	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_372070140.1	Tistrella mobilis	64,912	8,12E-76	77,78	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_345960110.1	Tistrella mobilis	64,912	1,2E-75	78,95	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_062761875.1	Tistrella mobilis	64,912	1,48E-75	78,95	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_302908824.1	Marinobacter suaedae	67,925	1,96E-75	81,13	NO	Otro

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E-value	Cobertura (%)	Coincide	Tipo Bacteria
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_223794319.1	Marinobacter sp. F4216	67,925	2,16E-75	81,76	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_300146558.1	Alcanivorax sp.	64,706	2,19E-75	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_296713573.1	Tistrella sp.	67,273	2,3E-75	80	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_290511332.1	Alcanivorax sp.	64,706	3,54E-75	77,65	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_300523615.1	Alcanivorax sp.	64,706	4,21E-75	77,65	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_448559150.1	Tistrella mobilis	64,912	4,38E-75	78,36	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_297767499.1	uncultured Alcanivorax sp.	63,953	4,45E-75	76,74	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_371998885.1	Tistrella mobilis	67,273	4,73E-75	79,39	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_414432827.1	Alcanivorax sp. IL2	63,953	1,08E-74	76,74	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_116919278.1	Tamilnaduibacter salinus	61,765	1,32E-74	78,82	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_246972659.1	Alcanivorax sp. S6407	63,529	1,6E-74	77,65	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_095611151.1	Tamilnaduibacter salinus	61,765	2,4E-74	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_415038936.1	Alcanivorax sp.	63,372	2,74E-74	76,74	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_153498845.1	Alcanivorax sediminis	62,353	3,64E-74	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_273010047.1	unclassified Alcanivorax	63,529	4,95E-74	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_286220658.1	Marinobacter apostichopi	63,529	5,58E-74	76,47	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_414430578.1	unclassified Alcanivorax	63,372	7,26E-74	76,74	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_349379973.1	Alcanivorax sp.	63,529	7,5E-74	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_127333525.1	Marinobacter sp. NP-4(2019)	62,353	8,11E-74	77,65	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_260036435.1	unclassified Marinobacter	64,118	8,46E-74	75,29	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_035245792.1	Alcanivorax jadensis	63,529	1,02E-73	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_434535445.1	Alcanivorax sp.	62,941	1,14E-73	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_203299775.1	Marinobacter sediminum	62,353	1,25E-73	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_076724563.1	Marinobacter lutaoensis	64,118	1,36E-73	75,29	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_305896178.1	Marinobacter sp. MDS2	62,353	1,53E-73	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_372635083.1	Alcanivorax jadensis	62,941	1,78E-73	76,47	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_290537013.1	Alcanivorax sp.	62,941	1,86E-73	77,06	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_335626034.1	Alcanivorax jadensis	62,941	2,17E-73	77,65	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_272962054.1	Alcanivorax jadensis	62,941	2,17E-73	78,24	NO	Otro

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E-value	Cobertura (%)	Coincide	Tipo Bacteria
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_150989373.1	Marinobacter	62,353	2,48E-73	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_423939781.1	Alcanivorax sediminis	61,765	2,5E-73	77,65	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_063509833.1	unclassified Alcanivorax	63,529	2,95E-73	77,06	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_418051821.1	Marinobacter sp. SBS5	62,353	3,08E-73	77,06	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_223134145.1	Marinobacter sp. AL4B	61,765	3,15E-73	77,65	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_372972693.1	Marinobacter sp.	62,353	3,22E-73	77,06	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_323753567.1	Marinobacter sp.	61,765	3,25E-73	78,24	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_103917250.1	Alcanivorax sp. DSM 26293	63,529	3,32E-73	77,06	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_062815144.1	unclassified Alcanivorax	63,529	3,47E-73	77,06	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_012136662.1	Marinobacter lipolyticus	66,038	3,79E-73	80,5	NO	Otro
sp Q04760 LGUL_HUMAN	WP_435104021.1	Arhodomonas sp. AD133	61,176	3,83E-73	75,29	NO	Otro

Anexo C. Dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para cada compuesto.

Tabla C1. Dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para el carvacrol. Fuente: SwissTargetPrediction (2025)

Diana (Carvacrol)	Nombre	UniProt ID	Clase	Probabilidad
Cyclooxygenase-1	PTGS1	P23219	Oxidoreductase	0,94
Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1	TRPA1	O75762	Voltage-gated ion channel	0,25
Serotonin 2b (5-HT2b) receptor	HTR2B	P41595	Family A G protein-coupled receptor	0,05
Carbonic anhydrase II	CA2	P00918	Lyase	0,05
Histone deacetylase 6	HDAC6	Q9UBN7	Eraser	0,05
Carbonic anhydrase IV	CA4	P22748	Lyase	0,05
Androgen Receptor	AR	P10275	Nuclear receptor	0,04
Serum albumin	ALB	P02768	Secreted protein	0,04

Diana (Carvacrol)	Nombre	UniProt ID	Clase	Probabilidad
Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	Cytochrome P450	0,04
Tyrosine-protein kinase JAK1	JAK1	P23458	Kinase	0,04
Tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2	O60674	Kinase	0,04
Protein kinase C alpha	PRKCA	P17252	Kinase	0,04
Serine/threonine-protein kinase Aurora-A	AURKA	O14965	Kinase	0,04
Dopamine transporter	SLC6A3	Q01959	Electrochemical transporter	0,04
Tyrosinase	TYR	P14679	Oxidoreductase	0,04
Tyrosine-protein kinase receptor FLT3	FLT3	P36888	Kinase	0,04
Dopamine D5 receptor	DRD5	P21918	Family A G protein-coupled receptor	0,04
Dopamine D3 receptor	DRD3	P35462	Family A G protein-coupled receptor	0,04
Histone deacetylase 8	HDAC8	Q9BY41	Eraser	0,04
11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1	HSD11B1	P28845	Enzyme	0,04
Indoleamine 2,3-dioxygenase	IDO1	P14902	Enzyme	0,04
Serotonin 6 (5-HT6) receptor	HTR6	P50406	Family A G protein-coupled receptor	0,04
Estrogen-related receptor gamma	ESRRG	P62508	Nuclear receptor	0,04
Nitric-oxide synthase, brain	NOS1	P29475	Enzyme	0,04
Nitric-oxide synthase, endothelial	NOS3	P29474	Enzyme	0,04
Muscarinic acetylcholine receptor M2	CHRM2	P08172	Family A G protein-coupled receptor	0,04
Muscarinic acetylcholine receptor M1	CHRM1	P11229	Family A G protein-coupled receptor	0,04

Tabla C2. Dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para el timol. Fuente: SwissTargetPrediction (2025)

Diana (Timol)	Nombre	UniProt ID	Clase	Probabilidad
Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1	TRPA1	O75762	Voltage-gated ion channel	0,94
Cyclooxygenase-1	PTGS1	P23219	Oxidoreductase	0,29
GABA-A receptor; alpha-1/beta-2/gamma-2	GABRA1	P14867	Ligand-gated ion channel	0,16
	GABRB2	P47870		
	GABRG2	P18507		
Serotonin 2b (5-HT2b) receptor	HTR2B	P41595	Family A G protein-coupled receptor	0,07
	GABRB3	P28472		
	GABRG2	P18507		
GABA-A receptor; alpha-1/beta-3/gamma-2	GABRA1	P14867	Ligand-gated ion channel	0,07
			Electrochemical transporter	0,07
Norepinephrine transporter	SLC6A2	P23975	Electrochemical transporter	0,07

Diana (Timol)	Nombre	UniProt ID	Clase	Probabilidad
Serotonin 2c (5-HT2c) receptor	HTR2C	P28335	Family A G protein-coupled receptor	0,07
Tyrosinase	TYR	P14679	Oxidoreductase Electrochemical transporter	0,05
Dopamine transporter	SLC6A3	Q01959	Electrochemical transporter	0,05
Carbonic anhydrase II	CA2	P00918	Lyase	0,04
Muscarinic acetylcholine receptor M2	CHRM2	P08172	Family A G protein-coupled receptor	0,04
Muscarinic acetylcholine receptor M1	CHRM1	P11229	Family A G protein-coupled receptor	0,04
Serum albumin	ALB	P02768	Secreted protein	0,04
Tyrosine-protein kinase receptor FLT3	FLT3	P36888	Kinase	0,04
Tyrosine-protein kinase JAK1	JAK1	P23458	Kinase	0,04
Tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2	O60674	Kinase	0,04
Protein kinase C alpha	PRKCA	P17252	Kinase	0,04
Serine/threonine-protein kinase Aurora-A	AURKA	O14965	Kinase	0,04
Estrogen-related receptor gamma	ESRRG	P62508	Nuclear receptor	0,04
Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A	CDK2 CCNA1	P24941	Other cytosolic protein	0,04
	CCNA2	P78396		
Cyclin-dependent kinase 2	CDK2	P24941	Kinase	0,04
Acetylcholinesterase	ACHE	P22303	Hydrolase Electrochemical transporter	0,04
Serotonin transporter	SLC6A4	P31645	Electrochemical transporter	0,04

Tabla C3. Dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para el β -Cariofileno. Fuente: SwissTargetPrediction (2025)

Diana (β -Cariofileno)	Nombre	UniProt ID	Clase	Probabilidad
Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	PPARA	Q07869	Nuclear receptor	0,69
Cannabinoid receptor 2	CNR2	P34972	Family A G protein-coupled receptor	0,69
Anandamide amidohydrolase	FAAH	O00519	Enzyme	0,04
Vanilloid receptor	TRPV1	Q8NER1	Voltage-gated ion channel	0,04

Tabla C4. Dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para el Germacreno D. Fuente: SwissTargetPrediction (2025)

Diana (Germacreno D)	Nombre	UniProt ID	Clase	Probabilidad
Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	PPARA	Q07869	Nuclear receptor	0,05
Cannabinoid receptor 2	CNR2	P34972	Family A G protein-coupled receptor	0,05
Adenosine A1 receptor	ADORA1	P30542	Family A G protein-coupled receptor	0,04
Adenosine A2a receptor	ADORA2A	P29274	Family A G protein-coupled receptor	0,04

Diana (Germacreno D)	Nombre	UniProt ID	Clase	Probabilidad
Adenosine A3 receptor	ADORA3	P0DMS8	Family A G protein-coupled receptor	0,04
Androgen Receptor	AR	P10275	Nuclear receptor	0,04
Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	Cytochrome P450	0,04
Estrogen receptor alpha	ESR1	P03372	Nuclear receptor	0,04
Estrogen receptor beta	ESR2	Q92731	Nuclear receptor	0,04

Tabla C5. Dianas humanas obtenidas de SwissTargetPrediction para el p-cimeno. Fuente: SwissTargetPrediction (2025)

Diana (p-Cimeno)	Nombre	UniProt ID	Clase	Probabilidad
Cytochrome P450 2A6	CYP2A6	P11509	Cytochrome P450	0,04
Acetylcholinesterase	ACHE	P22303	Hydrolase	0,02
Trace amine-associated receptor 1	TAAR1	Q96RJ0	Family A G protein-coupled receptor	0,02
Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	PPARA	Q07869	Nuclear receptor	0,02
Cyclooxygenase-1	PTGS1	P23219	Oxidoreductase	0,02
Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1	TRPA1	O75762	Voltage-gated ion channel	0,02

Anexo D. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso, con el objetivo de dar transparencia y reproducibilidad al procedimiento.

Tabla D1. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del carvacrol para su diana humana PTGS1. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P23219.2	HSH82113.1	Herpetosiphonaceae bacterium	32,934	1,73E-68	52,3
P23219.2	MES1024281.1	Gloeocapsa sp. BRSZ	30,528	5,45E-68	50,1
P23219.2	WP_255162538.1	Rhodococcus gordoniae	32,941	1,53E-67	50,39
P23219.2	WP_105218210.1	Gloeocapsopsis dulcis	30,14	2,92E-67	49,9
P23219.2	SFU33275.1	Nitrosospora multiformis	34,146	1,13E-66	51,02
P23219.2	SEN00001.1	Nitrosospora multiformis	33,943	2,4E-66	51,02
P23219.2	WP_104549014.1	Chroococcidiopsis sp. TS-821	30,137	2,82E-66	49,71
P23219.2	WP_015188571.1	Gloeocapsa sp. PCC 7428	30,137	3,04E-66	50,1
P23219.2	WP_073549342.1	Chroogloeocystis siderophila	30,528	3,24E-66	50,29
P23219.2	MGA2011193.1	Solirubrobacteraceae bacterium	30,14	4,91E-66	49,9
P23219.2	WP_016934231.1	Rhodococcus sp. R1101	33,137	6,91E-66	49,8
P23219.2	WP_193934232.1	Gloeocapsopsis crepidinum	30,461	1,12E-65	50,1
P23219.2	HEX2148935.1	Actinomycetota bacterium	32,246	1,72E-65	49,14
P23219.2	MCO6427801.1	Nitrosomonas communis	33,4	2,65E-65	50,2
P23219.2	WP_064063209.1	Rhodococcus gordoniae	32,549	2,77E-65	49,8
P23219.2	WP_099700190.1	Gloeocapsopsis sp. IPPAS B-1203	30,06	2,82E-65	49,9
P23219.2	PTQ80431.1	Nitrosospora multiformis	33,401	4,51E-65	50,51
P23219.2	WP_389601056.1	Streptomyces sp. NPDC058086	33,061	5,76E-65	50,41
P23219.2	GAB2992040.1	Streptomyces pseudoechinosporeus	33,534	5,93E-65	51,41
P23219.2	MCC2681540.1	Nitrosospora multiformis	33,537	9,66E-65	50
P23219.2	BGG37520.1	Nitrosospora sp. TNL100	33,943	1,08E-64	50,61
P23219.2	WP_395926902.1	Cryptosporangium sp. NPDC051539	32	1,09E-64	49,8
P23219.2	SDZ73048.1	Nitrosospora multiformis	33,809	1,19E-64	50,31
P23219.2	MBN9132618.1	Nitrosospora multiformis	33,943	1,53E-64	50,2
P23219.2	WP_304054477.1	Nitrosomonas communis	33,538	1,93E-64	49,69
P23219.2	WP_011379895.1	Nitrosospora multiformis	33,943	3,59E-64	51,02
P23219.2	WP_430232225.1	Nitrosomonas communis	33,068	5,56E-64	49,8
P23219.2	MGB3191125.1	Limnoraphis sp.	31,557	1,2E-63	49,8
P23219.2	HEX2410250.1	Solirubrobacteraceae bacterium	31,702	1,26E-63	51,28
P23219.2	WP_074665011.1	Nitrosomonas communis	33,135	1,51E-63	49,6
P23219.2	MGI8809851.1	Acidimicrobiales bacterium	31,048	1,61E-63	50
P23219.2	MEA2154921.1	Solirubrobacteraceae bacterium	30,255	1,77E-63	50,1
P23219.2	SES97499.1	Nitrosospora multiformis	33,47	2,27E-63	50,1
P23219.2	WP_235264393.1	Nitrosomonas	33,002	2,51E-63	50,1
P23219.2	WP_090657908.1	Nitrosomonas marina	32,563	3,51E-63	49,33
P23219.2	WP_358424700.1	Rhodococcus sp. NPDC047139	31,898	4,28E-63	49,32
P23219.2	AKH38747.1	Nitrosomonas communis	33,002	4,56E-63	50,1
P23219.2	WP_283135226.1	Rhizohabitans arisaemae	32,072	8,71E-63	47,21
P23219.2	MES2625374.1	Pseudomonadota bacterium	30,827	8,83E-63	48,5

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P23219.2	WP_335215866.1	Nostoc sp.	31,148	1,27E-62	49,59
P23219.2	WP_397177301.1	Nonomurea angiospora	31,746	1,42E-62	48,81
P23219.2	WP_319715234.1	Nonomurea angiospora	31,746	1,44E-62	48,81
P23219.2	MBA3924660.1	Nostocaceae cyanobacterium	31	2,36E-62	49
P23219.2	HXX52830.1	Nitrosospora sp.	33,954	2,4E-62	49,28
P23219.2	WP_256376952.1	Nitrosospora multiformis	33,612	3,22E-62	50,73
P23219.2	WP_355424795.1	Nonomurea sp. NPDC004580	32,136	3,36E-62	49,7
P23219.2	WP_245738777.1	Nitrosomonas marina	31,919	3,53E-62	48,89
P23219.2	WP_256210249.1	Nitrosospora multiformis	35,177	4,27E-62	51,55
P23219.2	MFH0351143.1	Chromatiales bacterium	30,957	5,17E-62	47,65
P23219.2	WP_192791719.1	Nonomurea angiospora	31,548	5,18E-62	48,41

Tabla D2. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del carvacrol para su diana humana TRPA1. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
O75762.3	WP_285520212.1	Wolbachia pipientis	29,244	4,53E-57	48,91
O75762.3	WP_285520212.1	Wolbachia pipientis	28,46	3,59E-45	49,71
O75762.3	WP_285520212.1	Wolbachia pipientis	28,649	5,73E-44	48,83
O75762.3	WP_285520212.1	Wolbachia pipientis	28,571	1,97E-25	45,24
O75762.3	WP_353275008.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Pilophorus perplexus	31,599	6,3E-55	52,41
O75762.3	WP_353275008.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Pilophorus perplexus	31,287	3,12E-50	50,89
O75762.3	WP_353275008.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Pilophorus perplexus	29,793	3,5E-26	48,7
O75762.3	WP_432461740.1	Candidatus Cardinium hertigii	30,092	1,11E-52	49,36
O75762.3	WP_432461740.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Opomyza germinationis	30,192	1,37E-51	48,34
O75762.3	WP_432461740.1	Wolbachia sp.	29,918	1,31E-43	48,57
O75762.3	WP_432461740.1	Cyanobacteria bacterium MAG CAR3_bin_5	32,864	2,19E-11	48,83
O75762.3	WP_375316768.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Ancistrocerus nigricornis	29,76	1,86E-52	52,87
O75762.3	WP_375316768.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Ancistrocerus nigricornis	28,47	2,99E-44	48,75
O75762.3	HCE59449.1	unclassified Candidatus Tisiphia	29,145	3,26E-52	46,25
O75762.3	HCE59449.1	unclassified Candidatus Tisiphia	28,372	1,28E-24	43,49
O75762.3	MCY4173493.1	Candidatus Amoebophilus asiaticus	30,451	6,12E-52	50,56
O75762.3	MCY4173493.1	Candidatus Amoebophilus asiaticus	28,491	7,39E-39	45,47
O75762.3	MCY4173493.1	Candidatus Amoebophilus asiaticus	27,61	4,21E-25	42,92
O75762.3	MCY4173493.1	Candidatus Amoebophilus asiaticus	28,399	2,3E-17	44,11
O75762.3	WP_264705989.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonina nigronevosa	28,997	1,85E-51	49,06
O75762.3	WP_264705989.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonina nigronevosa	29,873	3,9E-30	48,35
O75762.3	WP_425360911.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonina nigronevosa	32,773	3,14E-51	50,21
O75762.3	WP_425360911.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonina nigronevosa	30,827	1,18E-50	47,93
O75762.3	WP_425360911.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonina nigronevosa	30,962	3,62E-38	46,44
O75762.3	WP_425360911.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonina nigronevosa	32,589	2,88E-14	46,88
O75762.3	WP_012473465.1	Candidatus Amoebophilus sp. 36-38	31,818	2,8E-50	51,14
O75762.3	WP_012473465.1	Candidatus Amoebophilus sp. 36-39	30,662	9,39E-49	47,04

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
O75762.3	WP_012473465.1	Candidatus Amoebophilus sp. 36-40	28,908	7,79E-34	48,18
O75762.3	WP_012473465.1	Candidatus Amoebophilus sp. 36-41	31,692	2,47E-26	49,85
O75762.3	WP_188152861.1	Kiritimatiellota bacterium	28,031	3,4E-50	45,51
O75762.3	WP_188152861.1	Kiritimatiellota bacterium	27,225	1,55E-35	44,5
O75762.3	WP_188152861.1	Kiritimatiellota bacterium	27,667	1,73E-35	44,85
O75762.3	WP_188152861.1	Kiritimatiellota bacterium	26,214	2,92E-31	43,04
O75762.3	MBD0391158.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Nymphalis c-album	28,031	3,93E-50	45,51
O75762.3	MBD0391158.1	Hyphomonadaceae bacterium	27,225	1,64E-35	44,5
O75762.3	MBD0391158.1	Wolbachia endosymbiont of Ostrinia furnacalis	27,486	1,85E-35	44,3
O75762.3	MBD0391158.1	Akkermansia sp.	26,214	3,1E-31	43,04
O75762.3	OJW71115.1	Candidatus Babelota bacterium	29,967	5,51E-50	48,51
O75762.3	OJW71115.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Cephus spinipes	27,027	6,4E-23	48,07
O75762.3	MCL1919816.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Melanargia galathea	30,826	6,3E-50	49,36
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Protocalliphora azurea	28,376	1,84E-49	45,07
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Udea olivalis	29,856	1,42E-46	46,94
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia pipientis	28,772	3,87E-43	46,84
O75762.3	WP_320157139.1	Planctomycetaceae bacterium	29,912	2,85E-42	48,67
O75762.3	WP_320157139.1	Chlamydiota bacterium	28,115	6,23E-42	43,29
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Calamotropha paludella	27,358	6,26E-40	41,82
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Horisme vitalbata	28,927	2,35E-36	46,74
O75762.3	WP_320157139.1	Deltaproteobacteria bacterium	29,075	8,54E-30	46,7
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont of Carposina sasakii	27,635	8,61E-30	46,14
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont of Carposina sasakii	29,67	2,62E-25	47,53
O75762.3	WP_320157139.1	bacterium ADurb.Bin363	30,333	1,14E-19	45,67
O75762.3	MBC6413126.1	Rickettsiales bacterium	28,671	1,91E-49	47,03
O75762.3	MBC6413126.1	Wolbachia endosymbiont of Ostrinia scapularis	28,827	2,96E-27	47,96
O75762.3	WP_250126898.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Emmelina monodactyla	30,32	2,36E-49	49,15
O75762.3	WP_250126898.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Pandemis cinnamomeana	26,85	2,68E-45	47,16
O75762.3	WP_250126898.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Nymphalis c-album	26,904	3,2E-44	45,71
O75762.3	WP_250126898.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Yponomeuta malinellus	26,73	1,3E-20	50
O75762.3	WP_250126898.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Episyrrhus balteatus	27,052	1,67E-18	49,85
O75762.3	MDO5464985.1	unclassified Wolbachia	31,319	3,12E-49	47,07
O75762.3	MDO5464985.1	Candidatus Poribacteria bacterium	30,654	8,91E-49	47,48
O75762.3	MDO5464985.1	Candidatus Phycorickettsia trachydisci	26,235	3,29E-33	40,74
O75762.3	MDO5464985.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Anania hortulata	27,422	1,31E-31	45,16
O75762.3	MDO5464985.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Yponomeuta malinellus	28,538	5,96E-25	46,93
O75762.3	MDO5464985.1	bacterium	29,664	1,76E-15	43,43
O75762.3	MDO5464985.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Alcis repandata	28,889	5,75E-13	44,44
O75762.3	HBL98858.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Clivina fossor	29,537	3,94E-49	48,93
O75762.3	HBL98858.1	Cytophagales bacterium	29,909	4,18E-41	52,74

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
O75762.3	HBL98858.1	Planctomycetota bacterium	32,08	4,78E-38	52,13
O75762.3	WP_341812909.1	Gemmatimonadota bacterium	27,332	4,26E-49	49,59
O75762.3	WP_341812909.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of <i>Cydia amplana</i>	28,791	9,08E-37	49,14

Tabla D3. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del carvacrol para su diana humana CA2. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P00918.2	MCQ8064034.1	Salmonella enterica	34,783	1,2E-42	54,55
P00918.2	MCQ7842164.1	Salmonella enterica	36,226	3,59E-42	54,34
P00918.2	WP_271231104.1	Tenacibaculum pacificus	35,019	9,72E-40	53,7
P00918.2	MBV6624885.1	Rivularia sp. MS3	41,569	1,23E-39	52,16
P00918.2	WP_394958779.1	uncultured Helicobacter sp.	36,863	6,59E-39	52,16
P00918.2	MCC6543358.1	Nitrospirota bacterium	39,526	7,51E-39	52,96
P00918.2	MBI5560006.1	Deltaproteobacteria bacterium	38,996	1,75E-38	51,35
P00918.2	WP_394953879.1	uncultured Helicobacter sp.	36,471	3,07E-38	51,76
P00918.2	WP_015121634.1	Rivularia sp. PCC 7116	39,608	6E-38	52,94
P00918.2	WP_413364358.1	Lysinibacillus sp. 3P01SB	36,471	8,43E-38	49,8
P00918.2	WP_394909524.1	uncultured Helicobacter sp.	35,294	1,14E-37	52,94
P00918.2	MCK4846876.1	Deltaproteobacteria bacterium	35,271	1,27E-37	55,04
P00918.2	HLC16140.1	Thermodesulfobivibronia bacterium	37,838	1,33E-37	48,65
P00918.2	MGB3642024.1	Rivularia sp. (in: cyanobacteria)	40,551	2,42E-37	52,76
P00918.2	HEX6883180.1	Planctomycetota bacterium	40,467	4,32E-37	50,19
P00918.2	BAY87427.1	Calothrix parasitica NIES-267	40,157	4,68E-37	51,97
P00918.2	WP_300635713.1	Mastigocoleus sp. MO_188.B34	40,392	7,32E-37	51,37
P00918.2	NPA46548.1	Chlorobiota bacterium	37,743	8,01E-37	50,58
P00918.2	MGD1871551.1	Mastigocoleus sp.	40,154	2,81E-36	49,42
P00918.2	WP_027846809.1	Mastigocoleus testarum	39,608	3,65E-36	51,37
P00918.2	MBI5599285.1	Deltaproteobacteria bacterium	39,147	6,53E-36	50,78
P00918.2	HMQ62074.1	Flavilitoribacter sp.	36,22	8,18E-36	51,57
P00918.2	MEO0967821.1	Cyanobacteria bacterium J06639_18	39,608	1,15E-35	51,37
P00918.2	HHS83739.1	Gammaproteobacteria bacterium	37,597	1,2E-35	50,39
P00918.2	MEM1391776.1	Cyanobacteria bacterium P01_H01_bin.150	39,921	1,28E-35	50,2
P00918.2	NOZ70046.1	Deferribacteres bacterium	38,077	1,28E-35	51,92
P00918.2	MBI5887676.1	Deltaproteobacteria bacterium	38,372	1,4E-35	49,61
P00918.2	WP_394995350.1	uncultured Helicobacter sp.	35,547	1,42E-35	53,12
P00918.2	WP_068721713.1	Paenibacillus sp. DMB5	38,911	1,86E-35	50,58
P00918.2	WP_221799193.1	Paenibacillus typhae	38,132	3,01E-35	50,58
P00918.2	OGP16305.1	Deltaproteobacteria bacterium GWA2_55_10	36,538	3,81E-35	50,77

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P00918.2	WP_320223252.1	Mesorhizobium	37,991	3,82E-35	52,4
P00918.2	MEM6399720.1	Cyanobacteria bacterium P01_D01_bin.116	39,526	3,82E-35	50,2
P00918.2	WP_320276594.1	Mesorhizobium	37,991	3,98E-35	52,4
P00918.2	WP_173917486.1	Halobacillus sp. Marseille-Q1614	36,719	4,73E-35	51,17
P00918.2	4X5S_A	Sulfurihydrogenibium azorense	37,308	4,91E-35	51,92
P00918.2	WP_013538320.1	Thermovibrio ammonificans	39,3	5,56E-35	52,14
P00918.2	KAF0193265.1	Gammaproteobacteria bacterium	37,209	5,69E-35	51,94
P00918.2	WP_012674680.1	Sulfurihydrogenibium azorense	37,308	7,68E-35	51,92
P00918.2	WP_153418775.1	Silvanigrella paludirubra	36,576	1,07E-34	49,42
P00918.2	WP_320236775.1	Mesorhizobium montanum	37,555	1,13E-34	52,4
P00918.2	WP_457755362.1	Thermovibrio ammonificans	38,911	1,24E-34	52,14
P00918.2	WP_409824105.1	Sulfurihydrogenibium azorense	37,165	1,37E-34	51,72
P00918.2	MCB0610718.1	Lewinella sp.	35,827	1,39E-34	51,18
P00918.2	MBZ0220715.1	Deltaproteobacteria bacterium	36,154	1,48E-34	50,38
P00918.2	MEO1959212.1	Nautiliaceae bacterium	37,838	1,5E-34	52,51
P00918.2	WP_158997052.1	Pigmentibacter ruber	36,68	1,55E-34	49,81
P00918.2	MGB6295106.1	Rivularia sp. (in: cyanobacteria)	39,37	1,56E-34	51,57
P00918.2	WP_200762632.1	Nitrosophilus alvini	36,293	2,28E-34	49,42
P00918.2	WP_013134172.1	Arcobacter nitrofigilis	36,187	2,42E-34	49,81

Tabla D4. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del carvacrol para su diana humana ALB. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P02768.2	8A9Q_A	Escherichia coli	97,265	0	99,32
P02768.2	WP_326015105.1	Streptomyces endophyticus	75,987	0	89,64
P02768.2	MCQ7718328.1	Salmonella enterica	75,658	0	87,01
P02768.2	MCQ7718330.1	Salmonella enterica	74,056	0	85,88
P02768.2	MFG1577828.1	Staphylococcus aureus	85,754	0	93,02
P02768.2	WP_306394440.1	Telluria beijingensis	74,444	1,23E-140	85,19
P02768.2	WP_306394440.1	Telluria beijingensis	25,49	6,24E-15	43,92
P02768.2	WP_410438983.1	Lonsdalea quercina	41,423	3,09E-134	57,3
P02768.2	WP_152309147.1	Raoultella ornithinolytica	78,75	1,7E-78	88,75
P02768.2	WP_336506440.1	Klebsiella pneumoniae	81,356	4,72E-61	94,92
P02768.2	WP_316975532.1	Marinobacter xestospongiae	85,047	4,93E-54	93,46
P02768.2	MDL0756779.1	Yersinia pestis	62,774	1,35E-53	81,02

P02768.2	MDL1389284.1	<i>Yersinia pestis</i>	62,222	1,09E-51	80,74
P02768.2	WP_227630751.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	73,276	6,6E-49	87,93
P02768.2	WP_336506432.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	75,238	4,94E-44	83,81
P02768.2	KKX60063.1	<i>Pseudomonas putida</i>	45,638	1,52E-37	67,79
P02768.2	PPS66845.1	<i>Streptomyces</i> sp. 46	43,21	3,75E-37	62,96
P02768.2	WP_138430334.1	<i>Streptomyces</i>	43,21	4,83E-37	62,96
P02768.2	MGV7580419.1	<i>Mycobacterium kansasii</i>	81,25	1,78E-35	90
P02768.2	WP_159188248.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	80	3,43E-35	92,94
P02768.2	KKX63674.1	<i>Pseudomonas putida</i>	55,932	6,81E-31	72,03
P02768.2	WP_152670416.1	<i>Pseudomonas putida</i>	46,4	3,77E-29	68
P02768.2	WP_129590211.1	<i>Roseovarius nitrireducens</i>	77,778	1,12E-26	91,67
P02768.2	WP_235431836.1	<i>Pseudomonas putida</i>	51,471	1,32E-11	72,06
P02768.2	WP_159732972.1	<i>Methylosinus</i> sp. Ce-a6	42,308	1,69E-10	64,1

Tabla D5. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del carvacrol para su diana humana CYP19A1. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P11511.3	WP_086921407.1	<i>Variovorax</i> sp. JS1663	26,551	7,41E-30	46,65
P11511.3	HMR75178.1	<i>Polyangiaceae</i> bacterium	29,144	3,28E-29	47,06
P11511.3	WP_345540800.1	<i>Variovorax defluvii</i>	24,941	9,21E-29	46,82
P11511.3	WP_077001248.1	<i>Variovorax</i> sp. KK3	25,995	1,55E-28	45,67
P11511.3	WP_190143474.1	<i>Streptomyces glebosus</i>	24,337	1,42E-27	43,61
P11511.3	WP_453191294.1	<i>Streptomyces platensis</i>	24,337	1,45E-27	43,86
P11511.3	WP_327224156.1	<i>Streptomyces platensis</i>	24,337	1,53E-27	43,61
P11511.3	WP_386681248.1	<i>Streptomyces platensis</i>	24,337	1,77E-27	43,86
P11511.3	MBT8184074.1	<i>Eudoraea</i> sp.	25,935	1,87E-27	49,88
P11511.3	WP_386436980.1	<i>Streptomyces</i> sp. NPDC058773	25,296	2,11E-27	43,03
P11511.3	GFE13760.1	<i>Streptomyces glebosus</i>	24,337	2,23E-27	43,61
P11511.3	WP_168481802.1	<i>Streptomyces</i>	24,337	2,47E-27	43,61
P11511.3	WP_445960725.1	<i>Azospirillum aestuarii</i>	25,622	2,48E-27	45,77
P11511.3	MBS1567316.1	<i>Bacteroidota</i> bacterium	24,402	2,61E-27	44,5
P11511.3	WP_330478838.1	<i>Streptomyces platensis</i>	24,337	2,61E-27	43,61
P11511.3	WP_328548308.1	<i>Streptomyces platensis</i>	24,337	2,82E-27	43,61
P11511.3	WP_406480663.1	<i>Streptomyces platensis</i>	24,096	2,97E-27	43,86
P11511.3	WP_432142819.1	unclassified <i>Streptomyces</i>	24,096	3,25E-27	43,37
P11511.3	WP_387235676.1	<i>Streptomyces</i> sp. NPDC127097	24,096	4,35E-27	43,61

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P11511.3	WP_330316481.1	Streptomyces platensis	24,337	4,47E-27	43,61
P11511.3	WP_405247410.1	Cellulophaga sp. Asnod2-G02	28,928	5,65E-27	50,12
P11511.3	WP_158092665.1	Streptomyces platensis	24,096	5,84E-27	43,61
P11511.3	WP_405842175.1	Streptomyces platensis	24,096	7,24E-27	43,61
P11511.3	OSY43763.1	Streptomyces platensis	24,096	9,1E-27	43,61
P11511.3	WP_290356054.1	Streptomyces sp. P9-2B-2	24,096	1,06E-26	43,61
P11511.3	MEO1516700.1	Bacteroidota bacterium	23,702	1,11E-26	46,73
P11511.3	MCC6803726.1	Anaerolineae bacterium	28,125	1,82E-26	46,59
P11511.3	WP_218734857.1	Cellulophaga sp. HaHa_2_1	29	2,18E-26	49,75
P11511.3	WP_405267689.1	Cellulophaga sp. Ld12	28,678	3,07E-26	49,88
P11511.3	WP_218693094.1	Cellulophaga sp. HaHa_2_95	28,678	3,42E-26	49,88
P11511.3	OWY21769.1	Sphingobacteriales bacterium TSM_CSM	25,553	5,45E-26	44,72
P11511.3	WP_257289088.1	Cellulophaga baltica	27,96	1,69E-25	49,12
P11511.3	WP_282142681.1	Cellulophaga baltica	28,25	1,76E-25	49,25
P11511.3	MSR65677.1	Verrucomicrobiia bacterium	22,059	1,77E-25	47,3
P11511.3	WP_074537130.1	Cellulophaga baltica	28,607	1,95E-25	49,25
P11511.3	WP_388455861.1	unclassified Streptomyces	25,952	2,22E-25	42,86
P11511.3	WP_025615937.1	Cellulophaga baltica	28,607	2,67E-25	49,25
P11511.3	WP_358993612.1	Streptomyces sp. NPDC006660	25,952	2,69E-25	42,86
P11511.3	WP_396492294.1	Cellulophaga baltica	28,5	2,8E-25	49,5
P11511.3	HJR81911.1	Anaerolineales bacterium	25,959	2,8E-25	45,43
P11511.3	MFW2376027.1	Cellulophaga baltica	28,5	2,85E-25	49,5
P11511.3	WP_207176236.1	Cellulophaga sp. E16_2	26,7	2,91E-25	49,62
P11511.3	WP_034664788.1	Cellulophaga	28,5	3,43E-25	49,5
P11511.3	WP_029447140.1	Cellulophaga baltica	28,5	3,86E-25	49,5
P11511.3	WP_024481859.1	Cellulophaga baltica	28,5	4,05E-25	49,5
P11511.3	WP_182246052.1	Cellulophaga baltica	28,5	4,96E-25	49,5
P11511.3	WFO18086.1	Cellulophaga baltica 4	28,5	5,52E-25	49,5
P11511.3	OWY21491.1	Sphingobacteriales bacterium TSM_CSS	26,253	8,73E-25	44,39
P11511.3	WP_245529689.1	Cellulophaga algicola	26,448	9,06E-25	49,62
P11511.3	ADV49365.1	Cellulophaga algicola DSM 14237	26,448	9,51E-25	49,62

Tabla D6. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del carvacrol para su diana humana TYR. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P14679.3	MDA8031381.1	Alphaproteobacteria bacterium	31,077	6,09E-33	47,38
P14679.3	WP_063592733.1	Priestia filamentosa	33,125	7,4E-33	45,62

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P14679.3	MEY4594782.1	Bacteroidota bacterium	32,124	3,3E-32	47,15
P14679.3	WP_458594492.1	Priestia endophytica	34,586	4,84E-32	48,87
P14679.3	WP_402986761.1	unclassified Peribacillus	33,333	8,23E-32	46,55
P14679.3	WP_427590696.1	unclassified Peribacillus	33,333	9,87E-32	46,55
P14679.3	WP_430235516.1	Priestia endophytica	35,865	1,12E-31	51,9
P14679.3	WP_402957898.1	unclassified Peribacillus	33,333	1,35E-31	45,98
P14679.3	MFK7785363.1	Crocinitomicaceae bacterium	30	1,62E-31	46,67
P14679.3	WP_402873848.1	unclassified Peribacillus	33,333	1,67E-31	45,98
P14679.3	MEO1262497.1	Bacteroidota bacterium	31,884	5,75E-31	46,09
P14679.3	WP_407407795.1	Peribacillus sp.	33,046	7,81E-31	45,69
P14679.3	WP_340850121.1	Peribacillus sp. FSL H8-0477	35,156	6,58E-30	49,61
P14679.3	NQW73683.1	Actinomycetota bacterium	33,136	1,04E-29	47,04
P14679.3	WP_221785455.1	Priestia aryabhatai	30,294	2,01E-29	44,41
P14679.3	WP_402961141.1	Peribacillus sp. NPDC097295	32,665	2,32E-29	45,56
P14679.3	HEX8225460.1	Allophingosinicella sp.	31,361	2,55E-29	43,2
P14679.3	WP_430180008.1	Peribacillus simplex	30,946	2,97E-29	45,27
P14679.3	WP_416787171.1	Priestia megaterium	30,294	5,55E-29	44,41
P14679.3	WP_430164852.1	Peribacillus psychrosaccharolyticus	34,884	6,49E-29	50,78
P14679.3	WP_221812753.1	Priestia	30	6,65E-29	44,41
P14679.3	WP_190695282.1	unclassified Nostoc	30,476	6,98E-29	45,08
P14679.3	WP_045290758.1	Priestia	30,294	7,06E-29	44,12
P14679.3	WP_337050441.1	Priestia megaterium	30,294	7,28E-29	44,12
P14679.3	MBW4570195.1	Tolypothrix carrinoi HA7290-LM1	30,994	7,31E-29	43,86
P14679.3	WP_289475644.1	Fictibacillus enclensis	29,651	8,13E-29	45,93
P14679.3	WP_221815694.1	Priestia aryabhatai	30	1,13E-28	44,12
P14679.3	WP_275036067.1	Priestia aryabhatai	30	1,2E-28	43,82
P14679.3	MCQ3978370.1	Anaerolineae bacterium	30,086	1,54E-28	42,41
P14679.3	WP_216888209.1	Priestia megaterium	28,947	1,93E-28	44,15
P14679.3	WP_421545232.1	Priestia megaterium	30	2,88E-28	44,41
P14679.3	WP_028414608.1	Priestia	30,294	2,91E-28	43,82
P14679.3	WP_251445984.1	Priestia megaterium	30	3E-28	44,41
P14679.3	WP_114896086.1	Priestia megaterium	30	3,21E-28	44,12
P14679.3	WP_336064107.1	Priestia megaterium	29,204	3,28E-28	43,66
P14679.3	WP_257042225.1	Priestia aryabhatai	29,706	3,48E-28	44,12
P14679.3	WP_326137838.1	Priestia megaterium	29,204	3,55E-28	43,36
P14679.3	MCL4294562.1	Anaerolineae bacterium	33,103	3,55E-28	46,21
P14679.3	WP_251466657.1	Priestia megaterium	28,947	3,59E-28	43,86
P14679.3	WP_336047243.1	Priestia megaterium	28,909	3,7E-28	43,95
P14679.3	WP_328247812.1	Priestia megaterium	30	4,85E-28	44,41
P14679.3	WP_394542193.1	Priestia aryabhatai	30	5,09E-28	44,12
P14679.3	BAZ51049.1	Nostoc sp. NIES-4103	30,499	5,19E-28	44,28
P14679.3	WP_350299840.1	Peribacillus frigoritolerans	31,805	6,17E-28	44,7

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P14679.3	WP_098247981.1	Priestia megaterium	28,909	6,29E-28	43,95
P14679.3	WP_413019402.1	Peribacillus sp. 1P06PB	31,356	6,75E-28	43,79
P14679.3	WP_341526870.1	Nostoc sp. UHCC 0302	30,794	6,93E-28	44,44
P14679.3	WP_098589989.1	Priestia megaterium	29,499	7,53E-28	44,54
P14679.3	WP_430077814.1	Priestia aryabhatai	30	7,6E-28	43,82
P14679.3	WP_274155296.1	Priestia megaterium	28,909	7,6E-28	44,54

Tabla D7. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del β -Cariofileno para su diana humana PPARA. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
Q07869.2	MCP3667797.1	Gammaproteobacteria bacterium	27,855	1,25E-22	43,73
Q07869.2	WP_163613919.1	Klebsiella variicola	76,364	9,98E-15	83,64
Q07869.2	WP_123663731.1	Candidatus Cardinium hertigii	38,824	0,0000683	58,82
Q07869.2	ROT47022.1	Candidatus Cardinium hertigii	38,824	0,0000707	58,82
Q07869.2	PWG67600.1	Enterobacter mori	76,923	0,000497	88,46

Tabla D8. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del β -Cariofileno para su diana humana TRPV1. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
Q8NER1.2	4K5C_A	Escherichia coli	41,573	0,0000288	59,55
Q8NER1.2	MBQ9578877.1	Ottowia sp.	33,333	0,0000946	48,15

Tabla D9. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del p-cimeno para su diana humana ACHE. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P22303.1	9F6R_A	Myxococcaceae	99,816	0	99,82
P22303.1	WP_437604902.1	Sorangium sp. So ce834	37,248	1,02E-87	51,19
P22303.1	TNE48108.1	Deltaproteobacteria bacterium	35,196	2,46E-86	53,07
P22303.1	WP_376757474.1	Archangium violaceum	37,5	5,84E-86	52,88
P22303.1	WP_095979319.1	Melittangium boletus	38,547	6,35E-86	52,51
P22303.1	HLL54707.1	Myxococcaceae bacterium	38,846	9,12E-86	52,31
P22303.1	WP_437949239.1	Sorangium sp. So ce296	37,356	1,95E-85	51,53
P22303.1	WP_129577191.1	Sorangium	37,064	2,82E-85	51,01
P22303.1	WP_002625789.1	Cystobacter fuscus	38,388	8,47E-85	51,82

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P22303.1	OJT25287.1	Archangium sp. Cb G35	37,452	8,92E-85	52,09
P22303.1	AUX33896.1	Sorangium cellulosum	37,548	1,06E-84	51,53
P22303.1	WP_437565492.1	Sorangium sp. So ce542	36,784	1,21E-84	51,57
P22303.1	WP_437933313.1	Sorangium sp. So ce341	37,548	1,45E-84	51,34
P22303.1	KYG05131.1	Sorangium cellulosum	37,165	2,47E-84	51,34
P22303.1	WP_329728900.1	Archangium sp.	37,051	2,67E-84	51,98
P22303.1	WP_083680928.1	Archangium sp. Cb G35	37,452	2,77E-84	52,09
P22303.1	AGP38017.1	Sorangium cellulosum So0157-2	37,165	2,99E-84	51,34
P22303.1	WP_044988846.1	Sorangium cellulosum	36,599	3,22E-84	50,83
P22303.1	MBK7585134.1	Myxococcales bacterium	35,807	4,89E-84	50,65
P22303.1	MSP61770.1	Myxococcales bacterium	39,388	4,96E-84	52,2
P22303.1	WP_437331501.1	Sorangium sp. So ce394	36,33	5,02E-84	50,64
P22303.1	HSQ01328.1	Candidatus Dormiibacterota bacterium	38,336	6,69E-84	49,55
P22303.1	WP_386981406.1	Archangium violaceum	37,308	6,75E-84	52,31
P22303.1	MBI2892510.1	Deltaproteobacteria bacterium	36,398	8,08E-84	52,35
P22303.1	WP_437995179.1	Sorangium sp. So ce185	36,33	8,28E-84	50,46
P22303.1	KYG02350.1	Sorangium cellulosum	36,822	8,46E-84	51,03
P22303.1	KYF95152.1	Sorangium cellulosum	37,165	9,03E-84	51,34
P22303.1	MCA9595932.1	Myxococcales bacterium	37,549	1,81E-83	51,95
P22303.1	WP_437720143.1	Sorangium sp. So ce861	36,514	2,11E-83	51,01
P22303.1	WP_043404285.1	Archangium violaceum	37,356	2,17E-83	52,49
P22303.1	MBY0279263.1	Candidatus Binatia bacterium	38,192	2,77E-83	49,63
P22303.1	WP_437312793.1	Sorangium sp. So ce385	36,162	3,61E-83	51,11
P22303.1	MEZ4296229.1	Polyangiaceae bacterium	36,313	7,64E-83	49,72
P22303.1	MCB9578293.1	Polyangiaceae bacterium	37,354	1,65E-82	51,75
P22303.1	MEZ4307004.1	Polyangiaceae bacterium	37,16	2,28E-82	50,19
P22303.1	NUP05443.1	Polyangiaceae bacterium	36,053	2,57E-82	50,28
P22303.1	MFZ1862797.1	Polyangiales bacterium	36,347	7,6E-82	49,26
P22303.1	WP_157758275.1	Cystobacter fuscus	37,911	9,74E-82	51,64
P22303.1	MET0406489.1	Cystobacter sp.	37,187	1,43E-81	51,83
P22303.1	MFO0755402.1	Byssovorax sp.	35,359	1,7E-81	49,36
P22303.1	MFM8411268.1	Alphaproteobacteria bacterium	36,034	1,78E-81	48,97
P22303.1	MBU6283888.1	bacterium	37,477	2,08E-81	49,17
P22303.1	MCC6747028.1	Deltaproteobacteria bacterium	37,524	2,29E-81	52,57
P22303.1	WP_071901618.1	Cystobacter ferrugineus	37,718	2,65E-81	51,45
P22303.1	HTB73836.1	Polyangiaceae bacterium	36,397	6,2E-81	50,18
P22303.1	HSN83848.1	Polyangiales bacterium	36,961	8,16E-81	50,47
P22303.1	HEX7841994.1	Koffleriaceae bacterium	33,746	8,43E-81	48,59
P22303.1	WP_395844690.1	Cystobacter fuscus	37,572	1,07E-80	51,64
P22303.1	HEY8518065.1	Candidatus Binatia bacterium	38,298	1,33E-80	50,48
P22303.1	WNG14309.1	Cystobacter fuscus	37,572	1,66E-80	51,64

Tabla D10. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del p-cimeno para su diana humana PPARA. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
Q07869.2	MCP3667797.1	Gammaproteobacteria bacterium	27,855	1,25E-22	43,73
Q07869.2	WP_163613919.1	Klebsiella variicola	76,364	9,98E-15	83,64
Q07869.2	WP_123663731.1	Candidatus Cardinium hertigii	38,824	0,0000683	58,82
Q07869.2	ROT47022.1	Candidatus Cardinium hertigii	38,824	0,0000707	58,82
Q07869.2	PWG67600.1	Enterobacter mori	76,923	0,000497	88,46

Tabla D11. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del p-cimeno para su diana humana TRPA1. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
O75762.3	WP_285520212.1	Wolbachia pipientis	29,244	4,51E-57	48,91
O75762.3	WP_285520212.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Pilophorus perplexus	28,46	3,57E-45	49,71
O75762.3	WP_285520212.1	Candidatus Cardinium hertigii	28,649	5,7E-44	48,83
O75762.3	WP_285520212.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Opomyza germinationis	28,571	1,96E-25	45,24
O75762.3	WP_353275008.1	Wolbachia sp.	31,599	6,28E-55	52,41
O75762.3	WP_353275008.1	Cyanobacteria bacterium MAG CAR3_bin_5	31,287	3,11E-50	50,89
O75762.3	WP_353275008.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Ancistrocerus nigricornis	29,793	3,48E-26	48,7
O75762.3	WP_432461740.1	unclassified Candidatus Tisiphia	30,092	1,11E-52	49,36
O75762.3	WP_432461740.1	Candidatus Amoebophilus asiaticus	30,192	1,36E-51	48,34
O75762.3	WP_432461740.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonia nigronevosa	29,918	1,3E-43	48,57
O75762.3	WP_432461740.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonia nigronevosa	32,864	2,18E-11	48,83
O75762.3	WP_375316768.1	Candidatus Amoebophilus sp. 36-38	29,76	1,85E-52	52,87
O75762.3	WP_375316768.1	Kiritimatiellota bacterium	28,47	2,98E-44	48,75
O75762.3	HCE59449.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Nymphalis c-album	29,145	3,25E-52	46,25
O75762.3	HCE59449.1	Hyphomonadaceae bacterium	28,372	1,28E-24	43,49
O75762.3	MCY4173493.1	Wolbachia endosymbiont of Ostrinia furnacalis	30,451	6,09E-52	50,56
O75762.3	MCY4173493.1	Akkermansia sp.	28,491	7,36E-39	45,47
O75762.3	MCY4173493.1	Candidatus Babelota bacterium	27,61	4,2E-25	42,92
O75762.3	MCY4173493.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Cephus spinipes	28,399	2,29E-17	44,11
O75762.3	WP_264705989.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Melanargia galathea	28,997	1,85E-51	49,06
O75762.3	WP_264705989.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Protocalliphora azurea	29,873	3,88E-30	48,35
O75762.3	WP_425360911.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Udea olivalis	32,773	3,12E-51	50,21

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
O75762.3	WP_425360911.1	Wolbachia pipientis	30,827	1,18E-50	47,93
O75762.3	WP_425360911.1	Planctomycetaceae bacterium	30,962	3,6E-38	46,44
O75762.3	WP_425360911.1	Chlamydiota bacterium	32,589	2,86E-14	46,88
O75762.3	WP_012473465.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Calamotropha paludella	31,818	2,79E-50	51,14
O75762.3	WP_012473465.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Horisme vitalbata	30,662	9,35E-49	47,04
O75762.3	WP_012473465.1	Deltaproteobacteria bacterium	28,908	7,76E-34	48,18
O75762.3	WP_012473465.1	Wolbachia endosymbiont of Carposina sasakii	31,692	2,46E-26	49,85
O75762.3	WP_188152861.1	Wolbachia endosymbiont of Carposina sasakii	28,031	3,39E-50	45,51
O75762.3	WP_188152861.1	bacterium ADurb.Bin363	27,225	1,54E-35	44,5
O75762.3	WP_188152861.1	Rickettsiales bacterium	27,667	1,73E-35	44,85
O75762.3	WP_188152861.1	Wolbachia endosymbiont of Ostrinia scapularis	26,214	2,91E-31	43,04
O75762.3	MBD0391158.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Emmelina monodactyla	28,031	3,92E-50	45,51
O75762.3	MBD0391158.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Pandemis cinnamomeana	27,225	1,64E-35	44,5
O75762.3	MBD0391158.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Nymphalis c-album	27,486	1,84E-35	44,3
O75762.3	MBD0391158.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Yponomeuta malinellus	26,214	3,09E-31	43,04
O75762.3	OJW71115.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Episyphus balteatus	29,967	5,49E-50	48,51
O75762.3	OJW71115.1	unclassified Wolbachia	27,027	6,37E-23	48,07
O75762.3	MCL1919816.1	Candidatus Poribacteria bacterium	30,826	6,28E-50	49,36
O75762.3	WP_320157139.1	Candidatus Phycorickettsia trachydisci	28,376	1,83E-49	45,07
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Anania hortulata	29,856	1,41E-46	46,94
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Yponomeuta malinellus	28,772	3,86E-43	46,84
O75762.3	WP_320157139.1	bacterium	29,912	2,84E-42	48,67
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Alcis repandata	28,115	6,21E-42	43,29
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Clivina fossor	27,358	6,23E-40	41,82
O75762.3	WP_320157139.1	Cytophagales bacterium	28,927	2,34E-36	46,74
O75762.3	WP_320157139.1	Planctomycetota bacterium	29,075	8,51E-30	46,7
O75762.3	WP_320157139.1	Gemmatimonadota bacterium	27,635	8,58E-30	46,14
O75762.3	WP_320157139.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Cydia amplana	29,67	2,61E-25	47,53

Tabla D12. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del timol para su diana humana PTGS1. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P23219.2	HSH82113.1	Wolbachia pipientis	32,934	1,72E-68	52,3
P23219.2	MES1024281.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Pilophorus perplexus	30,528	5,43E-68	50,1
P23219.2	WP_255162538.1	Candidatus Cardinium hertigii	32,941	1,53E-67	50,39

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P23219.2	WP_105218210.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Opomyza germinationis	30,14	2,91E-67	49,9
P23219.2	SFU33275.1	Wolbachia sp.	34,146	1,12E-66	51,02
P23219.2	SEN00001.1	Cyanobacteria bacterium MAG CAR3_bin_5	33,943	2,39E-66	51,02
P23219.2	WP_104549014.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Ancistrocerus nigricornis	30,137	2,81E-66	49,71
P23219.2	WP_015188571.1	unclassified Candidatus Tisiphia	30,137	3,03E-66	50,1
P23219.2	WP_073549342.1	Candidatus Amoebophilus asiaticus	30,528	3,22E-66	50,29
P23219.2	MGA2011193.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonia nigronevosa	30,14	4,89E-66	49,9
P23219.2	WP_016934231.1	Wolbachia endosymbiont of Pentalonia nigronevosa	33,137	6,88E-66	49,8
P23219.2	WP_193934232.1	Candidatus Amoebophilus sp. 36-38	30,461	1,12E-65	50,1
P23219.2	HEX2148935.1	Kiritimatiellota bacterium	32,246	1,71E-65	49,14
P23219.2	MCO6427801.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Nymphalis c-album	33,4	2,64E-65	50,2
P23219.2	WP_064063209.1	Hyphomonadaceae bacterium	32,549	2,76E-65	49,8
P23219.2	WP_099700190.1	Wolbachia endosymbiont of Ostrinia furnacalis	30,06	2,81E-65	49,9
P23219.2	PTQ80431.1	Akkermansia sp.	33,401	4,49E-65	50,51
P23219.2	WP_389601056.1	Candidatus Babelota bacterium	33,061	5,74E-65	50,41
P23219.2	GAB2992040.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Cephus spinipes	33,534	5,9E-65	51,41
P23219.2	MCC2681540.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Melanargia galathea	33,537	9,62E-65	50
P23219.2	BGG37520.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Protocalliphora azurea	33,943	1,08E-64	50,61
P23219.2	WP_395926902.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Udea olivialis	32	1,08E-64	49,8
P23219.2	SDZ73048.1	Wolbachia pipientis	33,809	1,19E-64	50,31
P23219.2	MBN9132618.1	Planctomycetaceae bacterium	33,943	1,52E-64	50,2
P23219.2	WP_304054477.1	Chlamydia bacterium	33,538	1,92E-64	49,69
P23219.2	WP_011379895.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Calamotropha paludella	33,943	3,58E-64	51,02
P23219.2	WP_430232225.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Horisme vitalbata	33,068	5,54E-64	49,8
P23219.2	MGB3191125.1	Deltaproteobacteria bacterium	31,557	1,2E-63	49,8
P23219.2	HEX2410250.1	Wolbachia endosymbiont of Carposina sasakii	31,702	1,25E-63	51,28
P23219.2	WP_074665011.1	Wolbachia endosymbiont of Carposina sasakii	33,135	1,51E-63	49,6
P23219.2	MGI8809851.1	bacterium ADurb.Bin363	31,048	1,61E-63	50
P23219.2	MEA2154921.1	Rickettsiales bacterium	30,255	1,76E-63	50,1
P23219.2	SES97499.1	Wolbachia endosymbiont of Ostrinia scapularis	33,47	2,26E-63	50,1
P23219.2	WP_235264393.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Emmelina monodactyla	33,002	2,5E-63	50,1
P23219.2	WP_090657908.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Pandemis cinnamomeana	32,563	3,5E-63	49,33
P23219.2	WP_358424700.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Nymphalis c-album	31,898	4,27E-63	49,32
P23219.2	AKH38747.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Yponomeuta malinellus	33,002	4,54E-63	50,1
P23219.2	WP_283135226.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Episyrphus balteatus	32,072	8,68E-63	47,21
P23219.2	MES2625374.1	unclassified Wolbachia	30,827	8,79E-63	48,5
P23219.2	WP_335215866.1	Candidatus Poribacteria bacterium	31,148	1,27E-62	49,59
P23219.2	WP_397177301.1	Candidatus Phycorickettsia trachydisci	31,746	1,42E-62	48,81
P23219.2	WP_319715234.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Anania hortulata	31,746	1,43E-62	48,81

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P23219.2	MBA3924660.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Yponomeuta malinellus	31	2,35E-62	49
P23219.2	HKX52830.1	bacterium	33,954	2,39E-62	49,28
P23219.2	WP_356345000.1	Wolbachia endosymbiont (group B) of Alcis repandata	33,133	2,62E-62	50,2
P23219.2	WP_256376952.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Clivina fossor	33,612	3,2E-62	50,73
P23219.2	WP_355424795.1	Cytophagales bacterium	32,136	3,35E-62	49,7
P23219.2	WP_245738777.1	Planctomycetota bacterium	31,919	3,52E-62	48,89
P23219.2	WP_256210249.1	Gemmatimonadota bacterium	35,177	4,26E-62	51,55
P23219.2	MFH0351143.1	Wolbachia endosymbiont (group A) of Cydia amplana	30,957	5,15E-62	47,65

Tabla D13. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del timol para su diana humana TYR. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P14679.3	MDA8031381.1	Alphaproteobacteria bacterium	31,077	6,06E-33	47,38
P14679.3	WP_063592733.1	Priestia filamentosa	33,125	7,37E-33	45,62
P14679.3	MEY4594782.1	Bacteroidota bacterium	32,124	3,28E-32	47,15
P14679.3	WP_402986761.1	Priestia endophytica	33,333	8,2E-32	46,55
P14679.3	WP_427590696.1	unclassified Peribacillus	33,333	9,83E-32	46,55
P14679.3	WP_430235516.1	unclassified Peribacillus	35,865	1,12E-31	51,9
P14679.3	WP_402957898.1	Priestia endophytica	33,333	1,34E-31	45,98
P14679.3	MFK7785363.1	unclassified Peribacillus	30	1,61E-31	46,67
P14679.3	WP_402873848.1	Crocinitomicaceae bacterium	33,333	1,66E-31	45,98
P14679.3	MEO1262497.1	unclassified Peribacillus	31,884	5,72E-31	46,09
P14679.3	WP_407407795.1	Bacteroidota bacterium	33,046	7,78E-31	45,69
P14679.3	WP_340850121.1	Peribacillus sp.	35,156	6,55E-30	49,61
P14679.3	NQW73683.1	Peribacillus sp. FSL H8-0477	33,136	1,04E-29	47,04
P14679.3	WP_221785455.1	Actinomycetota bacterium	30,294	2E-29	44,41
P14679.3	WP_402961141.1	Priestia aryabhatai	32,665	2,31E-29	45,56
P14679.3	HEX8225460.1	Peribacillus sp. NPDC097295	31,361	2,54E-29	43,2
P14679.3	WP_430180008.1	Allospingosinicella sp.	30,946	2,96E-29	45,27
P14679.3	WP_416787171.1	Peribacillus simplex	30,294	5,53E-29	44,41
P14679.3	WP_430164852.1	Priestia megaterium	34,884	6,46E-29	50,78
P14679.3	WP_221812753.1	Peribacillus psychrosaccharolyticus	30	6,62E-29	44,41
P14679.3	WP_190695282.1	Priestia	30,476	6,96E-29	45,08
P14679.3	WP_045290758.1	unclassified Nostoc	30,294	7,03E-29	44,12
P14679.3	WP_337050441.1	Priestia	30,294	7,25E-29	44,12

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P14679.3	MBW4570195.1	Priestia megaterium	30,994	7,28E-29	43,86
P14679.3	WP_289475644.1	Tolypothrix carrinoi HA7290-LM1	29,651	8,09E-29	45,93
P14679.3	WP_221815694.1	Fictibacillus enclensis	30	1,13E-28	44,12
P14679.3	WP_275036067.1	Priestia aryabhatai	30	1,2E-28	43,82
P14679.3	MCQ3978370.1	Priestia aryabhatai	30,086	1,54E-28	42,41
P14679.3	WP_216888209.1	Anaerolineae bacterium	28,947	1,92E-28	44,15
P14679.3	WP_421545232.1	Priestia megaterium	30	2,87E-28	44,41
P14679.3	WP_028414608.1	Priestia megaterium	30,294	2,89E-28	43,82
P14679.3	WP_251445984.1	Priestia	30	2,98E-28	44,41
P14679.3	WP_114896086.1	Priestia megaterium	30	3,2E-28	44,12
P14679.3	WP_336064107.1	Priestia megaterium	29,204	3,26E-28	43,66
P14679.3	WP_257042225.1	Priestia megaterium	29,706	3,47E-28	44,12
P14679.3	WP_326137838.1	Priestia aryabhatai	29,204	3,54E-28	43,36
P14679.3	MCL4294562.1	Priestia megaterium	33,103	3,54E-28	46,21
P14679.3	WP_251466657.1	Anaerolineae bacterium	28,947	3,57E-28	43,86
P14679.3	WP_336047243.1	Priestia megaterium	28,909	3,68E-28	43,95
P14679.3	WP_328247812.1	Priestia megaterium	30	4,83E-28	44,41
P14679.3	WP_394542193.1	Priestia megaterium	30	5,07E-28	44,12
P14679.3	BAZ51049.1	Priestia aryabhatai	30,499	5,17E-28	44,28
P14679.3	WP_350299840.1	Nostoc sp. NIES-4103	31,805	6,15E-28	44,7
P14679.3	WP_098247981.1	Peribacillus frigoritolerans	28,909	6,26E-28	43,95
P14679.3	WP_413019402.1	Priestia megaterium	31,356	6,73E-28	43,79
P14679.3	WP_341526870.1	Peribacillus sp. 1P06PB	30,794	6,9E-28	44,44
P14679.3	WP_098589989.1	Nostoc sp. UHCC 0302	29,499	7,5E-28	44,54
P14679.3	WP_430077814.1	Priestia megaterium	30	7,57E-28	43,82
P14679.3	WP_274155296.1	Priestia aryabhatai	28,909	7,57E-28	44,54
P14679.3	WP_216144634.1	Priestia megaterium	29,204	8,63E-28	43,95

Tabla D14. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del timol para su diana humana CA2. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P00918.2	MCQ8064034.1	Salmonella enterica	34,783	1,19E-42	54,55
P00918.2	MCQ7842164.1	Salmonella enterica	36,226	3,57E-42	54,34

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P00918.2	WP_271231104.1	Tenacibaculum pacificus	35,019	9,68E-40	53,7
P00918.2	MBV6624885.1	Rivularia sp. MS3	41,569	1,23E-39	52,16
P00918.2	WP_394958779.1	uncultured Helicobacter sp.	36,863	6,56E-39	52,16
P00918.2	MCC6543358.1	Nitrospirota bacterium	39,526	7,48E-39	52,96
P00918.2	MBI5560006.1	Deltaproteobacteria bacterium	38,996	1,75E-38	51,35
P00918.2	WP_394953879.1	uncultured Helicobacter sp.	36,471	3,06E-38	51,76
P00918.2	WP_015121634.1	Rivularia sp. PCC 7116	39,608	5,97E-38	52,94
P00918.2	WP_413364358.1	Lysinibacillus sp. 3P01SB	36,471	8,39E-38	49,8
P00918.2	WP_394909524.1	uncultured Helicobacter sp.	35,294	1,14E-37	52,94
P00918.2	MCK4846876.1	Deltaproteobacteria bacterium	35,271	1,26E-37	55,04
P00918.2	HLC16140.1	Thermodesulfobivibronia bacterium	37,838	1,33E-37	48,65
P00918.2	MGB3642024.1	Rivularia sp. (in: cyanobacteria)	40,551	2,41E-37	52,76
P00918.2	HEX6883180.1	Planctomycetota bacterium	40,467	4,3E-37	50,19
P00918.2	BAY87427.1	Calothrix parasitica NIES-267	40,157	4,66E-37	51,97
P00918.2	WP_300635713.1	Mastigocoleus sp. MO_188.B34	40,392	7,3E-37	51,37
P00918.2	NPA46548.1	Chlorobiota bacterium	37,743	7,98E-37	50,58
P00918.2	MGD1871551.1	Mastigocoleus sp.	40,154	2,8E-36	49,42
P00918.2	WP_027846809.1	Mastigocoleus testarum	39,608	3,64E-36	51,37
P00918.2	MBI5599285.1	Deltaproteobacteria bacterium	39,147	6,51E-36	50,78
P00918.2	HMQ62074.1	Flavilitoribacter sp.	36,22	8,15E-36	51,57
P00918.2	MEO0967821.1	Cyanobacteria bacterium J06639_18	39,608	1,14E-35	51,37
P00918.2	HHS83739.1	Gammaproteobacteria bacterium	37,597	1,2E-35	50,39
P00918.2	MEM1391776.1	Cyanobacteria bacterium P01_H01_bin.150	39,921	1,28E-35	50,2
P00918.2	NOZ70046.1	Deferribacteres bacterium	38,077	1,28E-35	51,92
P00918.2	MBI5887676.1	Deltaproteobacteria bacterium	38,372	1,4E-35	49,61
P00918.2	WP_394995350.1	uncultured Helicobacter sp.	35,547	1,42E-35	53,12
P00918.2	WP_068721713.1	Paenibacillus sp. DMB5	38,911	1,85E-35	50,58
P00918.2	WP_221799193.1	Paenibacillus typhae	38,132	3E-35	50,58
P00918.2	OGP16305.1	Deltaproteobacteria bacterium GWA2_55_10	36,538	3,79E-35	50,77
P00918.2	WP_320223252.1	Mesorhizobium	37,991	3,8E-35	52,4
P00918.2	MEM6399720.1	Cyanobacteria bacterium P01_D01_bin.116	39,526	3,8E-35	50,2
P00918.2	WP_320276594.1	Mesorhizobium	37,991	3,97E-35	52,4
P00918.2	WP_173917486.1	Halobacillus sp. Marseille-Q1614	36,719	4,71E-35	51,17
P00918.2	4X5S_A	Sulfurihydrogenibium azorense	37,308	4,89E-35	51,92
P00918.2	WP_013538320.1	Thermovibrio ammonificans	39,3	5,53E-35	52,14

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P00918.2	KAF0193265.1	Gammaproteobacteria bacterium	37,209	5,67E-35	51,94
P00918.2	WP_012674680.1	Sulfurihydrogenibium azorense	37,308	7,65E-35	51,92
P00918.2	WP_153418775.1	Silvanigrella paludirubra	36,576	1,07E-34	49,42
P00918.2	WP_320236775.1	Mesorhizobium montanum	37,555	1,12E-34	52,4
P00918.2	WP_457755362.1	Thermovibrio ammonificans	38,911	1,24E-34	52,14
P00918.2	WP_409824105.1	Sulfurihydrogenibium azorense	37,165	1,36E-34	51,72
P00918.2	MCB0610718.1	Lewinella sp.	35,827	1,39E-34	51,18
P00918.2	MBZ0220715.1	Deltaproteobacteria bacterium	36,154	1,48E-34	50,38
P00918.2	MEO1959212.1	Nautiliaceae bacterium	37,838	1,49E-34	52,51
P00918.2	WP_158997052.1	Pigmentibacter ruber	36,68	1,54E-34	49,81
P00918.2	MGB6295106.1	Rivularia sp. (in: cyanobacteria)	39,37	1,55E-34	51,57
P00918.2	WP_200762632.1	Nitrosophilus alvini	36,293	2,27E-34	49,42
P00918.2	WP_013134172.1	Arcobacter nitrofigilis	36,187	2,41E-34	49,81

Tabla D15. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del timol para su diana humana ALB. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P02768.2	8A9Q_A	Escherichia coli	97,265	0	99,32
P02768.2	WP_326015105.1	Streptomyces endophyticus	75,987	0	89,64
P02768.2	MCQ7718328.1	Salmonella enterica	75,658	0	87,01
P02768.2	MCQ7718330.1	Salmonella enterica	74,056	0	85,88
P02768.2	MFG1577828.1	Staphylococcus aureus	85,754	0	93,02
P02768.2	WP_306394440.1	Telluria beijingensis	74,444	1,22E-140	85,19
P02768.2	WP_306394440.1	Lonsdalea quercina	25,49	6,21E-15	43,92
P02768.2	WP_410438983.1	Raoultella ornithinolytica	41,423	3,07E-134	57,3
P02768.2	WP_152309147.1	Klebsiella pneumoniae	78,75	1,7E-78	88,75
P02768.2	WP_336506440.1	Marinobacter xestospongiae	81,356	4,7E-61	94,92
P02768.2	WP_316975532.1	Yersinia pestis	85,047	4,91E-54	93,46
P02768.2	MDL0756779.1	Yersinia pestis	62,774	1,35E-53	81,02
P02768.2	MDL1389284.1	Klebsiella pneumoniae	62,222	1,09E-51	80,74
P02768.2	WP_227630751.1	Klebsiella pneumoniae	73,276	6,57E-49	87,93
P02768.2	WP_336506432.1	Pseudomonas putida	75,238	4,92E-44	83,81
P02768.2	KKX60063.1	Streptomyces sp. 46	45,638	1,51E-37	67,79
P02768.2	PPS66845.1	Streptomyces	43,21	3,73E-37	62,96

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P02768.2	WP_138430334.1	Mycobacterium kansasii	43,21	4,81E-37	62,96
P02768.2	MGV7580419.1	Klebsiella pneumoniae	81,25	1,77E-35	90
P02768.2	WP_159188248.1	Pseudomonas putida	80	3,42E-35	92,94
P02768.2	KKX63674.1	Pseudomonas putida	55,932	6,78E-31	72,03
P02768.2	WP_152670416.1	Roseovarius nitratireducens	46,4	3,75E-29	68
P02768.2	WP_129590211.1	Pseudomonas putida	77,778	1,12E-26	91,67
P02768.2	WP_235431836.1	Methylosinus sp. Ce-a6	51,471	1,31E-11	72,06

Tabla D16. Resultados obtenidos de BLASTp (NCBI) durante el tamiz grueso del timol para su diana humana PRKCA. Fuente: NCBI (2025)

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P17252.4	MBP3801999.1	Clostridia bacterium	40,909	1,17E-76	62,22
P17252.4	MBT9560399.1	Myxococcales bacterium	39,466	2,24E-74	62,02
P17252.4	MBQ4219059.1	Butyrivibrio sp.	38,596	4,39E-57	60
P17252.4	MBO6272219.1	bacterium	37,919	7,97E-57	62,08
P17252.4	MDC0510939.1	bacterium	40,78	1,22E-53	59,22
P17252.4	MEE4247082.1	Kangiellaceae bacterium	35,448	2,53E-49	59,7
P17252.4	MCA6492586.1	Chitinophagaceae bacterium	38,132	3,99E-49	59,92
P17252.4	MBR4682824.1	Elusimicrobiaceae bacterium	35,391	2,27E-46	60,49
P17252.4	RYX86567.1	bacterium	50,581	4,87E-45	72,09
P17252.4	MDR3546841.1	Minisyncocota bacterium	34,627	4,1E-42	51,04
P17252.4	MDR3582343.1	Minisyncocota bacterium	33,333	9,71E-41	59,69
P17252.4	NDC23358.1	Pseudomonadota bacterium	35,401	1,67E-40	58,03
P17252.4	MEE4248939.1	Kangiellaceae bacterium	40,223	3,46E-40	68,72
P17252.4	MBT3394125.1	Waddliaceae bacterium	32,278	2,29E-37	49,68
P17252.4	HYE73180.1	Blastocatellia bacterium	34,539	1,68E-36	52,3
P17252.4	WP_368402051.1	Streptomyces pseudovenezuelae	46,405	2,43E-36	64,71
P17252.4	MGL5899669.1	Lactobacillaceae bacterium	38,14	2,28E-34	60,47
P17252.4	MFO0515250.1	bacterium	38,71	4,2E-34	59,45
P17252.4	MCB1073842.1	Chlamydia bacterium	41,212	3,87E-33	60,61
P17252.4	MBQ4202254.1	Thermoguttaceae bacterium	30,796	2,18E-32	55,02
P17252.4	MFT5318341.1	Chlamydiales bacterium	31,561	2,16E-31	52,82
P17252.4	MFT4551980.1	Chlamydiales bacterium	31,561	2,62E-31	52,82
P17252.4	MWQ56518.1	Glaesserella parasuis	32,794	4,36E-31	54,66
P17252.4	MDC3321738.1	bacterium	40,426	6,37E-31	60,11
P17252.4	MGH3742617.1	Cetobacterium sp.	32,509	2,6E-30	51,24

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E	Cobertura (%)
P17252.4	MBX9702590.1	Micromonosporaceae bacterium	31,457	3,04E-30	48,68
P17252.4	HHN47072.1	Silvanigrellaceae bacterium	32,99	8,48E-30	49,83
P17252.4	MDR3736442.1	Planctomycetota bacterium	36,697	9,78E-30	58,72
P17252.4	MFA6159318.1	Acidobacteriaceae bacterium	35,455	1,23E-29	54,55
P17252.4	MCX6629833.1	Minisyncoccota bacterium	33,459	2,72E-29	51,13
P17252.4	MBP3801208.1	Candidatus Solibacter sp.	35,681	3,93E-29	57,75
P17252.4	MDB9925350.1	Clostridia bacterium	27,778	4,14E-29	48,77
P17252.4	MDA9098641.1	bacterium	27,778	4,35E-29	48,77
P17252.4	MBP3841481.1	bacterium	35,681	4,41E-29	57,75
P17252.4	HEX8200134.1	Bacilli bacterium	32,143	6,63E-29	50
P17252.4	MDP9323363.1	Isosphaeraceae bacterium	34,1	1,26E-28	50,57
P17252.4	MGH3662234.1	Acidobacteriota bacterium	32,734	1,36E-28	52,16
P17252.4	MCA1815229.1	Micromonosporaceae bacterium	34,47	1,61E-28	48,48
P17252.4	MFN2598489.1	Acidobacteriota bacterium	34,47	1,69E-28	48,48
P17252.4	HNB51800.1	Pyrinomonadaceae bacterium	34,146	7,59E-28	52,03
P17252.4	MFH1733011.1	Anaerolineales bacterium	34,211	1,77E-27	53,07
P17252.4	HBJ82443.1	Planctomycetota bacterium	36,481	2,18E-27	54,94
P17252.4	MFO1436747.1	Verrucomicrobiales bacterium	37,727	2,38E-27	57,27
P17252.4	MEM7515485.1	Verrucomicrobiaceae bacterium	35,185	2,77E-27	57,41
P17252.4	MBY0309252.1	Planctomycetota bacterium	29,664	3,1E-27	46,48
P17252.4	MBQ4007520.1	Phycisphaerales bacterium	30,453	3,33E-27	55,14
P17252.4	MDB6139939.1	Muribaculaceae bacterium	32,308	3,43E-27	51,15
P17252.4	MCA1616494.1	Verrucomicrobiaceae bacterium	34,035	3,61E-27	46,32
P17252.4	MDP1586632.1	Acidobacteriota bacterium	36,052	3,68E-27	54,51
P17252.4	MDR3548702.1	Prostheco bacter sp.	37,179	4,32E-27	57,69

Anexo E. Resultados obtenidos de BLASTp (UniProt) durante el tamiz fino.

Tabla E1. Resultados obtenidos de BLASTp (UniProt) durante el tamiz fino del carvacrol para su diana humana ALB. Fuente: UniProt (2025)

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
A0A6N8FWC4	Heme peroxidase OS=Gloeocapsopsis dulcis AAB1 = 1H9 OX=1433147 GN=BWI75_09645 PE=4 SV=1	Gloeocapsopsis dulcis AAB1 = 1H9	30,3	1,3e-68
A0ABR9UXT6	Heme peroxidase OS=Gloeocapsopsis crepidinum LEGE 06123 OX=588587 GN=IQ230_21195 PE=4 SV=1	Gloeocapsopsis crepidinum LEGE 06123	30,6	1,8e-67
A0A1U7HU79	Heme peroxidase OS=Chroogloeocystis siderophila 5.2 s.c.1 OX=247279 GN=NIES1031_10515 PE=4 SV=1	Chroogloeocystis siderophila 5.2 s.c.1	30,3	2,6e-67
A0A1I0BNG1	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Nitrosomonas marina OX=917 GN=SAMN05216326_11143 PE=4 SV=1	Nitrosomonas marina	32,2	3,4e-65
A0A0F7KIR2	Cyclooxygenase OS=Nitrosomonas communis OX=44574 GN=AAW31_14550 PE=4 SV=1	Nitrosomonas communis	32,9	4,1e-65
A0A379LV95	Animal haem peroxidase OS=Rhodococcus gordoniae OX=223392 GN=NCTC13296_00096 PE=4 SV=1	Rhodococcus gordoniae	32,4	4,3e-65
Q2YBN0	Animal heme peroxidase OS=Nitrospira multiformis (strain ATCC 25196 / NCIMB 11849 / C 71) OX=323848 GN=Nmul_A0533 PE=4 SV=1	Nitrospira multiformis	33,2	5,3e-65
A0A1G5SCS5	Putative cyclooxygenase-2 OS=Nitrosomonas mobilis OX=51642 GN=Ptgs1,COX1,Cox-1,Pghs PE=4 SV=1	Nitrosomonas mobilis	33,0	1,6e-62
A0A1H6E828	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Thermomonospora echinospora OX=1992 GN=SAMN04489712_13815 PE=4 SV=1	Thermomonospora echinospora	31,9	2,4e-62
A0A2A2TJD0	Heme peroxidase OS=Brunnivagina elsteri CCALA 953 OX=987040 GN=CK510_11915 PE=4 SV=1	Brunnivagina elsteri CCALA 953	29,7	4,7e-62
A0ABN3U9M5	Uncharacterized protein OS=Actinocorallia aurantiaca OX=46204 GN=GCM10010439_31930 PE=4 SV=1	Actinocorallia aurantiaca	31,5	6,8e-62
Q82V61	Putative cyclooxygenase-2 OS=Nitrosomonas europaea OX=228410 GN=Ptgs1,COX1,Cox-1,Pghs1 PE=4 SV=1	Nitrosomonas europaea	33,1	1,1e-61
A0ABT4LFN9	Uncharacterized protein OS=Kiloniella laminariae OX=454162 GN=O4H49_03995 PE=4 SV=1	Kiloniella laminariae	33,9	1,2e-61
A0ABV5P0X6	Peroxidase family protein OS=Nonomuraea salmonea OX=46181 GN=ACFFR3_42560 PE=4 SV=1	Nonomuraea salmonea	31,6	2,6e-61
A0ABR9MGT1	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Nonomuraea angiospora OX=46172 GN=H4W80_010387 PE=4 SV=1	Nonomuraea angiospora	31,5	2,7e-61
A0ABY4ZA78	Uncharacterized protein OS=Streptomyces phaeoluteigriseus OX=114686 GN=NFX46_20345 PE=4 SV=1	Streptomyces phaeoluteigriseus	32,4	8,3e-61
A0A5M3Y3R6	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Acrocarpospora pleiomorpha OX=90975 GN=Aple_099180 PE=4 SV=1	Acrocarpospora pleiomorpha	33,1	1,5e-60
A0ABV5RZV3	Peroxidase family protein OS=Nonomuraea helvata OX=37484 GN=ACFFSA_14575 PE=4 SV=1	Nonomuraea helvata	31,2	1,9e-60
A0A7W9IHB0	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Streptosporangium becharense OX=1816182 GN=F4562_003764 PE=4 SV=1	Streptosporangium becharense	32,1	4,1e-60
A0A387HCG2	Heme peroxidase OS=Streptomyces hungungensis OX=1077946 GN=DWB77_00529 PE=4 SV=1	Streptomyces hungungensis	30,8	1,3e-59
A0A7W9LGL5	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Nonomuraea jabiensis OX=882448 GN=HD596_009783 PE=4 SV=1	Nonomuraea jabiensis	31,5	1,4e-59
A0A4R4NPB5	Heme peroxidase OS=Nonomuraea longispora OX=1848320 GN=E1267_03705 PE=4 SV=1	Nonomuraea longispora	31,4	3,2e-59

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
A0ABZ1KWW4	Uncharacterized protein OS=Streptomyces achromogenes OX=67255 GN=OG350_34310 PE=4 SV=1	Streptomyces achromogenes	30,6	3,6e-59
A0ABW7BBU8	Peroxidase family protein OS=Streptomyces cinerochromogenes OX=66422 GN=ACGFZB_22285 PE=4 SV=1	Streptomyces cinerochromogenes	30,2	4,9e-59
A0ABS9JUH9	Uncharacterized protein OS=Streptomyces tricolor OX=68277 GN=L0F81_39085 PE=4 SV=1	Streptomyces tricolor	30,0	4,9e-59
A0A1I0ADT4	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Nonomuraea wenchangensis OX=568860 GN=SAMN05421811_101749 PE=4 SV=1	Nonomuraea wenchangensis	31,5	5,2e-59
A0ABV3HEA7	Peroxidase family protein OS=Nonomuraea bangladeshensis OX=404385 GN=AB0K40_35465 PE=4 SV=1	Nonomuraea bangladeshensis	31,5	1,00E-58
A0ABW0W7E6	Peroxidase family protein OS=Streptomyces nogalater OX=38314 GN=ACFP3J_01250 PE=4 SV=1	Streptomyces nogalater	30,4	1,3e-58
A0A2W2EN79	Heme peroxidase OS=Spongiactinospora gelatinilytica OX=2666298 GN=C1I98_34285 PE=4 SV=1	Spongiactinospora gelatinilytica	32,3	1,3e-58
A0ABP7IET1	Uncharacterized protein OS=Sphaerisporangium flaviroseum OX=509199 GN=GCM10022226_41700 PE=4 SV=1	Sphaerisporangium flaviroseum	31,8	1,5e-58
A0A917YQ34	Heme peroxidase OS=Nonomuraea cavernae OX=2045107 GN=GCM10012289_01780 PE=4 SV=1	Nonomuraea cavernae	31,9	1,5e-58
A0ABP4RIK4	Uncharacterized protein OS=Nonomuraea maheshkhaliensis OX=419590 GN=GCM10009733_056420 PE=4 SV=1	Nonomuraea maheshkhaliensis	30,8	1,5e-58
A0ABV8FBK3	Peroxidase family protein OS=Streptosporangium jomthongense OX=1193683 GN=ACFOYY_38485 PE=4 SV=1	Streptosporangium jomthongense	31,9	1,8e-58
A0A7X0C4K8	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Nonomuraea muscovyensis OX=1124761 GN=FHU36_003536 PE=4 SV=1	Nonomuraea muscovyensis	31,4	2,00E-58
A0A9W6I3H1	Heme peroxidase OS=Streptosporangium carneum OX=47481 GN=GCM10017600_47790 PE=4 SV=1	Streptosporangium carneum	31,4	2,6e-58
A0ABT9QAM4	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Streptosporangium lutulentum OX=1461250 GN=J2853_003032 PE=4 SV=1	Streptosporangium lutulentum	31,3	3,1e-58
A0ABX8TXN8	Heme peroxidase OS=Nonomuraea coxensis DSM 45129 OX=1122611 GN=Nocox_13215 PE=4 SV=1	Nonomuraea coxensis DSM 45129	30,9	3,7e-58
A0A5S4G4I2	Heme peroxidase OS=Nonomuraea zeae OX=1642303 GN=ETD85_37640 PE=4 SV=1	Nonomuraea zeae	31,3	3,9e-58
A0A5M3WZF9	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Acrocarpospora macrocephala OX=150177 GN=Amac_073930 PE=4 SV=1	Acrocarpospora macrocephala	32,3	3,9e-58
A0A856ML02	Heme peroxidase OS=Brasilonema sennae CENA114 OX=415709 GN=DP114_22230 PE=4 SV=1	Brasilonema sennae CENA114	28,5	4,00E-58
A0ABX1MB53	Heme peroxidase OS=Brasilonema octagenarum UFV-OR1 OX=417115 GN=DP115_24995 PE=4 SV=1	Brasilonema octagenarum UFV-OR1	28,5	4,00E-58
A0A4R5FFC1	Heme peroxidase OS=Nonomuraea mesophila OX=2530382 GN=E1295_21085 PE=4 SV=1	Nonomuraea mesophila	31,2	4,1e-58
A0ABQ3RBT5	Uncharacterized protein OS=Streptomyces rubradiris OX=285531 GN=Srubr_31610 PE=4 SV=1	Streptomyces rubradiris	30,0	5,00E-58
A0ABW4T0C8	Peroxidase family protein OS=Nonomuraea mangrovi OX=2316207 GN=ACFSKW_24240 PE=4 SV=1	Nonomuraea mangrovi	31,6	6,7e-58
A0ABN3C3I9	Uncharacterized protein OS=Streptomyces bangladeshensis OX=295352 GN=GCM10009787_68270 PE=4 SV=1	Streptomyces bangladeshensis	29,6	6,9e-58
A0A1G9DWD5	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 OS=Nonomuraea maritima OX=683260 GN=SAMN05421874_11033 PE=4 SV=1	Nonomuraea maritima	30,7	7,1e-58
A0A846H8Y2	Heme peroxidase OS=Hassallia byssoidea VB512170 OX=1304833 GN=PI95_013350 PE=4 SV=1	Hassallia byssoidea VB512170	29,5	7,8e-58
A0A7Y6I633	Heme peroxidase OS=Nonomuraea montanisoli OX=2741721 GN=HTZ77_13220 PE=4 SV=1	Nonomuraea montanisoli	30,9	9,6e-58
A0A366LVG6	Heme peroxidase OS=Spongiactinospora rosea OX=2248750 GN=DP939_25590 PE=4 SV=1	Spongiactinospora rosea	30,6	9,7e-58
A0ABT0P7W7	Uncharacterized protein OS=Streptomyces lavenduligriseus OX=67315 GN=M4438_36695 PE=4 SV=1	Streptomyces lavenduligriseus	30,0	1,8e-57

Tabla E2. Resultados obtenidos de BLASTp (UniProt) durante el tamiz fino del β -Cariofileno para su diana humana PPARA. Fuente: UniProt (2025)

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
A0A3N2QBS5	Nuclear receptor domain-containing protein OS=Candidatus Cardinium hertigii OX=247481 GN=EDM02_05670 PE=4 SV=1	Candidatus Cardinium hertigii	38,8	5,8e-09

Tabla E3. Resultados obtenidos de BLASTp (UniProt) durante el tamiz fino del p-cimeno para su diana humana PPARA. Fuente: UniProt (2025)

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
A0A3N2QBS5	Nuclear receptor domain-containing protein OS=Candidatus Cardinium hertigii	Candidatus Cardinium hertigii	38,8	5,8e-09

Tabla E4. Resultados obtenidos de BLASTp (UniProt) durante el tamiz fino del p-cimeno para su diana humana ACHE. Fuente: UniProt (2025)

Accession	Descripción	Identidad (%)	E
A0A250IJ03	Carboxylic ester hydrolase OS=Melittangium boletus DSM 14713 OX=1294270 GN=MEBOL_004388 PE=3 SV=1	37,5	2,8e-91
S9P793	Carboxylic ester hydrolase OS=Cystobacter fuscus	37,5	2,9e-89
A0ABT5BRN6	Carboxylesterase family protein OS=Sorangium atrum OX=2995308 GN=POL72_03690 PE=4 SV=1	37,3	6,5e-88
A9FEC8	Carboxylic ester hydrolase OS=Sorangium cellulosum (strain So ce56) OX=448385 GN=sce4709 PE=3 SV=1	36,7	1,3e-86
A0A1L9B4Y7	Carboxylic ester hydrolase OS=Cystobacter ferrugineus OX=83449 GN=BON30_28675 PE=3 SV=1	36,8	2,2e-86
A0A017TAE1	Carboxylic ester hydrolase OS=Chondromyces apiculatus DSM 436 OX=1192034 GN=CAP_2077 PE=3 SV=1	34,8	3,3e-81
E6SHQ4	Carboxylic ester hydrolase OS=Thermaerobacter marianensis	36,0	7,3e-80
A0ABS5SNY2	Carboxylesterase family protein OS=Komagataeibacter oboediens OX=65958 GN=HNO79_11050 PE=4 SV=1	36,2	2,2e-79
A0A017TA96	Carboxylic ester hydrolase OS=Chondromyces apiculatus DSM 436 OX=1192034 GN=CAP_2076 PE=3 SV=1	35,8	2,6e-79
A0A6H9ZAK2	Carboxylic ester hydrolase OS=Actinomadura rudentiformis OX=359158 GN=F8566_02195 PE=3 SV=1	36,1	3,6e-79
A0ABR5I2E7	Carboxylesterase OS=Streptomyces leeuwenhoekii OX=1437453 GN=ACH49_07305 PE=4 SV=1	37,8	2,8e-78
A0A3L7J7X0	Carboxylic ester hydrolase OS=Notoacmeibacter ruber OX=2670375 GN=D8780_00010 PE=3 SV=1	36,2	1,6e-77
A0ABW1A7C0	Carboxylesterase/lipase family protein OS=Actinomadura rugatobispora OX=1994 GN=ACFPZN_32925 PE=4 SV=1	36,7	1,7e-77
A0A842I0C1	Carboxylesterase family protein OS=Parasphingopyxis marina OX=2761622 GN=H6P80_14980 PE=3 SV=1	36,8	3,8e-77
A0ABS8L6I3	Carboxylesterase family protein OS=Xanthomonas vesicatoria OX=56460 GN=LN473_05045 PE=4 SV=1	35,6	8,5e-77
A0A6M8HS74	Carboxylic ester hydrolase OS=Lichenicola cladoniae OX=1484109 GN=HN018_14255 PE=3 SV=1	36,5	8,6e-77
A0ABZ0DH19	Carboxylesterase family protein OS=Xanthomonas dyei OX=743699 GN=NYS99_06720 PE=4 SV=1	34,8	9,00E-77

Accession	Descripción	Identidad (%)	E
A0A4Y6Q036	Carboxylic ester hydrolase OS=Persicomonas caeni OX=2292766 GN=FIV42_24835 PE=3 SV=1	33,2	1,00E-76
A0ABP5ZDX2	Carboxylesterase family protein OS=Streptomyces gobitricini OX=68211 GN=GCM10010393_31510 PE=4 SV=1	39,3	1,2e-76
A0ABX3YBI3	Carboxylesterase OS=Streptomyces pharetrae CZA14 OX=1144883 GN=OQI_30330 PE=4 SV=1	37,3	3,1e-76
A0ABW2WKC9	Carboxylesterase/lipase family protein OS=Streptomyces flavalbus OX=2665155 GN=ACFQZ6_32315 PE=4 SV=1	38,4	3,4e-76
D1A1D8	Carboxylic ester hydrolase OS=Thermomonospora curvata	36,9	3,7e-76
A0A0K1E694	Carboxylic ester hydrolase OS=Chondromyces crocatus OX=52 GN=CMC5_001810 PE=3 SV=1	35,5	4,2e-76
A0A089XFH9	Carboxylic ester hydrolase OS=Streptomyces glaucescens OX=1907 GN=SGLAU_30575 PE=3 SV=1	39,1	2,9e-75
A0ABU7Q5L6	Carboxylesterase family protein OS=Streptomyces asiaticus subsp. ignotus OX=3098222 GN=V2J94_33110 PE=4 SV=1	35,4	3,1e-75
E0TFM6	Carboxylic ester hydrolase OS=Parvularcula bermudensis (35,7	3,5e-75
A0ABW2XSK1	Carboxylesterase/lipase family protein OS=Actinomadura fibrosa OX=111802 GN=ACFQZM_32285 PE=4 SV=1	36,1	4,5e-75
A0A1H5YIH1	Carboxylic ester hydrolase OS=Thermomonospora echinospora OX=1992 GN=SAMN04489712_10432 PE=3 SV=1	36,5	4,8e-75
A0A4Z0P930	Carboxylic ester hydrolase OS=Hymenobacter fodinae OX=2510796 GN=EU556_13325 PE=3 SV=1	35,6	5,00E-75
E8RUS5	Carboxylic ester hydrolase OS=Asticcacaulis excentricus	36,9	5,7e-75
A0A1S6J918	Carboxylic ester hydrolase OS=Streptomyces pactum OX=68249 GN=B1H29_15940 PE=3 SV=1	36,9	1,1e-74
A0A839UCP5	Carboxylic ester hydrolase OS=Phyllobacterium trifolii OX=300193 GN=FHS21_003116 PE=3 SV=1	35,8	1,2e-74
A0A1H7P391	Carboxylic ester hydrolase OS=Streptacidiphilus jiangxiensis OX=235985 GN=SAMN05414137_107195 PE=3 SV=1	36,6	1,3e-74
A0ABM6B282	Carboxylesterase OS=Streptomyces ambofaciens OX=1889 GN=SAM40697_3863 PE=4 SV=1	37,7	2,4e-74
K6PZZ9	Carboxylic ester hydrolase OS=Thermaerobacter subterraneus DSM 13965 OX=867903 GN=ThesuDRAFT_01923 PE=3 SV=1	36,3	2,9e-74
A0ABQ5P2Q8	Carboxylesterase family protein OS=Streptomyces yaizuensis OX=2989713 GN=SYYP8_21310 PE=4 SV=1	35,0	4,8e-74
A0ABY4ZA02	Carboxylesterase family protein OS=Streptomyces phaeoluteigriseus OX=114686 GN=NFX46_17135 PE=4 SV=1	37,3	5,2e-74
A0ABQ7FEG1	Carboxylesterase family protein OS=Streptomyces lycii OX=2654337 GN=GCU69_22405 PE=4 SV=1	37,5	5,9e-74
A0A1H2H0F1	Carboxylic ester hydrolase OS=Halopseudomonas salegens OX=1434072 GN=SAMN05216210_2677 PE=3 SV=1	34,3	7,6e-74
A0ABW2XYN8	Carboxylesterase/lipase family protein OS=Actinomadura fibrosa OX=111802 GN=ACFQZM_34720 PE=4 SV=1	35,6	1,00E-73
B5HPI0	Carboxylic ester hydrolase OS=Streptomyces sviceps	36,7	1,4e-73
A0A5C1YQH4	Carboxylic ester hydrolase OS=Acetobacter vaccinii OX=2592655 GN=FLP30_09680 PE=3 SV=1	36,3	1,9e-73
A0ABV5EDD8	Carboxylesterase/lipase family protein OS=Streptomyces broussonetiae OX=2686304 GN=VSS16_19100 PE=4 SV=1	36,6	2,3e-73
A0A7Y3S8Y7	Carboxylic ester hydrolase OS=Rhizobium sophorae OX=1535242 GN=G9X64_23090 PE=3 SV=1	36,1	2,4e-73
A0ABP9TBS1	Carboxylesterase family protein OS=Streptomyces thinghirensis OX=551547 GN=GCM10023323_53470 PE=4 SV=1	37,5	3,3e-73
A0AAW8NUE1	Carboxylic ester hydrolase OS=Rhizobium redzepovicii OX=2867518 GN=RJJ37_01185 PE=3 SV=1	37,0	4,7e-73
A0A6I4MRJ4	Carboxylic ester hydrolase OS=Actinomadura physcomitrii OX=2650748 GN=F8568_032035 PE=3 SV=1	35,5	5,00E-73
A0ABV3HPG7	Carboxylesterase/lipase family protein OS=Streptomyces kurssanovii OX=67312 GN=AB0K36_06775 PE=4 SV=1	37,7	5,4e-73
A0A4R0JYT6	Carboxylic ester hydrolase OS=Kribbella capetownensis OX=1572659 GN=E0H75_03160 PE=3 SV=1	36,2	6,6e-73
A0A845SK19	Carboxylic ester hydrolase OS=Acerihibitans arboris OX=2691583 GN=GRH90_09330 PE=3 SV=1	35,1	7,1e-73

Tabla E5. Resultados obtenidos de BLASTp (UniProt) durante el tamiz fino del timol para su diana humana ALB. Fuente: UniProt (2025)

Accession	Descripción	Organismo	Identidad (%)	E
A0ABU6F0B7	Uncharacterized protein (Fragment) OS=Streptomyces endophyticus OX=714166 GN=OKJ99_07885 PE=4 SV=1	Streptomyces endophyticus	76,1	0,0
A0ABU3W403	Uncharacterized protein (Fragment) OS=Marinobacter xestospongiae OX=994319 GN=RYS15_21535 PE=4 SV=1	Marinobacter xestospongiae	85,0	9,5e-56

Anexo F. Resultados obtenidos tras unir BLASTp (NCBI) + BLASTp (UniProt), generando una tabla integrada.

Tabla F1. Resultados obtenidos tras unir BLASTp (NCBI) + BLASTp (UniProt), generando una tabla integrada del carvacrol para su diana Humana ALB. Fuente: Elaboración propia.

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E-value	Cobertura (%)	Coincide	Tipo Bacteria
P02768.2	WP_306394440.1	Telluria beijingensis	74,444	1,22E-140	85,19	NO	Otro
P02768.2	WP_152309147.1	Raoultella ornithinolytica	78,75	1,69E-78	88,75	NO	Otro
P02768.2	WP_336506440.1	Klebsiella pneumoniae	81,356	4,68E-61	94,92	NO	Oportunista
P02768.2	WP_316975532.1	Marinobacter xestospongiae	85,047	4,89E-54	93,46	NO	Otro
P02768.2	MDL0756779.1	Yersinia pestis	62,774	1,34E-53	81,02	NO	Otro
P02768.2	MDL1389284.1	Yersinia pestis	62,222	1,08E-51	80,74	NO	Otro
P02768.2	WP_227630751.1	Klebsiella pneumoniae	73,276	6,55E-49	87,93	NO	Oportunista
P02768.2	WP_336506432.1	Klebsiella pneumoniae	75,238	4,9E-44	83,81	NO	Oportunista
P02768.2	MGV7580419.1	Mycobacterium kansasii	81,25	1,77E-35	90	NO	Otro

UniProt ID	Código ID	Nombre	Identidad (%)	E-value	Cobertura (%)	Coincide	Tipo Bacteria
P02768.2	WP_159188248.1	Klebsiella pneumoniae	80	3,41E-35	92,94	NO	Oportunista
P02768.2	KKX63674.1	Pseudomonas putida	55,932	6,76E-31	72,03	NO	Otro
P02768.2	WP_129590211.1	Roseovarius nitratireducens	77,778	1,12E-26	91,67	NO	Otro
P02768.2	WP_235431836.1	Pseudomonas putida	51,471	1,31E-11	72,06	NO	Otro

Anexo G. Propiedades fisicoquímicas de la membrana (SwissADME + PerMM).

Tabla G1. Propiedades fisicoquímicas obtenidas de SwissADME y PerMM.

Compuesto	SMILES	Fuente SMILES	logP (SwissADME)	logS (SwissADME)	TPSA (SwissADME) [Å²]
carvacrol	<chem>Cc1ccc(cc1O)C(C)C</chem>	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	2,82	-3,31	22,23
Timol	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	2,8	-3,19	20,23
p-cimeno	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	3,5	-3,63	0
d-germacreno	<chem>C/C1=C/CCC(=C)/C=C\C(CC1)C(C)C</chem>	<chem>C/C1=C/CCC(=C)/C=C\C(CC1)C(C)C</chem>	4,28	-4,03	0
b_cariofileno	<chem>C/C1=C\CCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	<chem>C/C1=C\CCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	4,24	-3,87	0
quercetina	<chem>O=C1c3c(O/C(=C1/O)c2ccc(O)c(O)c2)cc(O)cc3O</chem>	<chem>O=C1c3c(O/C(=C1/O)c2ccc(O)c(O)c2)cc(O)cc3O</chem>	1,23	-3,16	131,36

Tabla G2. Propiedades fisicoquímicas obtenidas de Molinspiration, SwissADME y PerMM.

Compuesto	Peso molecular (MW)	HBA (Molinspiration)	HBD (Molinspiration)	ΔG inserción (PerMM) [kcal/mol]	Profundidad inserción (PerMM) [Å]	Zona BOILED-Egg (SwissADME)
carvacrol	150,22	1	1	-4,41	16	Yolk – BBB+ / GI alta / no P-gp
Timol	150,22	1	1	-4,42	16	Yolk – BBB+ / GI alta / no P-gp

Compuesto	Peso molecular (MW)	HBA (Molinspiration)	HBD (Molinspiration)	ΔG inserción (PerMM) [kcal/mol]	Profundidad inserción (PerMM) [Å]	Zona BOILED-Egg (SwissADME)
p-cimeno	134,22	0	0	-5,54	10	Yolk – BBB+ / GI low / no P-gp
d-germacreno	204,35	0	0	-7,08	10	Grey – GI- / BBB- / P-gp-
b_cariofileno	204,35	0	0	-6,66	9	Grey – GI- / BBB- / P-gp-
quercetina	302,24	7	5	-2,29	17	White – GI+ / BBB- / P-gp-

Tabla G3. Propiedades fisicoquímicas obtenidas de Molinspiration y SwissADME.

Compuesto	SMILES	logP (consenso)	logS	TPSA [Å ²]	Peso molecular (MW)	HBA	HBD	Nº enlaces rotables	Zona BOILED-Egg (SwissADME)	Comentarios
carvacrol	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	2,82	3,31	22,23	150,22	1	1	1	GI absorption_high / BBB permeant_Yes	Yolk – BBB+ / GI alta / no P-gp
Timol	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	2,8	3,19	20,23	150,22	1	1	1	GI absorption_high / BBB permeant_Yes	Yolk – BBB+ / GI alta / no P-gp
p-cimeno	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	3,5	3,63	0	134,22	0	0	1	GI absorption_low / BBB permeant_Yes	Yolk – BBB+ / GI low / no P-gp
d-germacreno	<chem>C/C1=C/C/C=C(C)/C=C/C(C1)C(C)C</chem>	4,28	4,03	0	204,35	0	0	1	GI absorption_low / BBB permeant_no	Grey – GI- / BBB- / P-gp-
b_cariofileno	<chem>C/C1=C/C/C=C(C)/C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	4,24	3,87	0	204,35	0	0	0	GI absorption_low / BBB permeant_no	Grey – GI- / BBB- / P-gp-
quercetina	<chem>O=C1c3c(O/C(=C1/O)c2ccc(O)c(O)c2)cc(O)cc3O</chem>	1,23	3,16	131,36	302,24	7	5	1	GI absorption_high / BBB permeant_no	White – GI+ / BBB- / P-gp-

Tabla G4. Propiedades fisicoquímicas obtenidas de Molinspiration y PerMM.

Compuesto	SMILES	miLog P	TPSA [Å ²]	HB A	HB D	Nº átomos	Fragmentos hidrófobos	Comentarios
carvacrol	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	3,81	22,23	1	1	11	anillo aromático + grupo isopropilo	solo átomos pesados , no hidrógenos
timol	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	3,34	20,23	1	1	11	anillo aromático + grupo isopropilo	solo átomos pesados , no hidrógenos

Compuesto	SMILES	miLog P	TPSA [Å²]	HB A	HB D	Nº átomos	Fragmentos hidrófobos	Comentarios
p-cimeno	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	3,9	0	0	0	10	anillo aromático + grupo isopropilo	solo átomos pesados , no hidrógenos
d-germacreno	<chem>C/C1=C/CCC(=C)/C=C\C(C1)C(C)C</chem>	5,43	0	0	0	15	1 anillos carbocíclicos + 1 cadena isoprenoide exocíclica	solo átomos pesados , no hidrógenos
b_cariofileno	<chem>C/C1=C\CCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	5,17	0	0	0	15	2 anillos carbocíclicos + 1 cadena isoprenoide exocíclica	solo átomos pesados , no hidrógenos
quercetina	<chem>O=C1c3c(O/C(=C1/O)c2ccc(O)c(O)c2)cc(O)cc3O</chem>	1,68	131,3 5	7	5	22		solo átomos pesados , no hidrógenos

Tabla G5. Propiedades fisicoquímicas obtenidas de Molinspiration y SwissADME.

Compuesto	SMILES	Modelo de membrana (ej. DPPC)	ΔG total inserción [kcal/mol]	Posición energía mínima (profundidad) [Å]	Comentario perfil energía	Interpretación (inserción espontánea si/no)
carvacrol	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	DOPC (diol-eoil-fosfatidilcolina)	-4,41	16	asimétrico, mínimo en -4.31	si, DG<0
timol	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	DOPC (diol-eoil-fosfatidilcolina)	-4,42	16	asimétrico, mínimo en -4.32 mismo valor de DG entre 0 y 6, se toma promedio	si, DG<0
p-cimeno	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	DOPC (diol-eoil-fosfatidilcolina)	-5,54	3		si, DG<0
d-germacreno	<chem>C/C1=C/CCC(=C)/C=C\C(C1)C(C)C</chem>	DOPC (diol-eoil-fosfatidilcolina)	-7,08	10	DG=-8 y hprom=3	si, DG<0
b_cariofileno	<chem>C/C1=C\CCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	DOPC (diol-eoil-fosfatidilcolina)	-6,66	9	DG=-7.8 y hprom=3	si, DG<0
quercetina	<chem>O=C1c3c(O/C(=C1/O)c2ccc(O)c(O)c2)cc(O)cc3O</chem>	DOPC (diol-eoil-fosfatidilcolina)	-2,29	17		

Tabla G6. Propiedades fisicoquímicas obtenidas de LipidMaps.

Compuesto	SMILES	SMILES	Tipo de membrana simulada	Comentarios sobre efecto en fluidez
carvacrol	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	DOPC	solo contienen un OH, bastante lipófilos. Se insertarían en zona interfacial de DOPC
Timol	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem>	DOPC	solo contienen un OH, bastante lipófilos. Se insertarían en zona interfacial de DOPC
p-cimeno	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	DOPC	Muy hidrófobo TPSA 0, Se introduce en el núcleo de DOPC Extremadamente lipófilo (TSA 0, logP elevado, fuerte partición hacia DOPC, inserción profunda y favorable
d-germacreno	<chem>C/C1=C/CCC(=C)/C=C\C(CC1)C(C)C</chem>	<chem>C/C1=C/CCC(=C)/C=C\C(CC1)C(C)C</chem>	DOPC	Extremadamente lipófilo (TSA 0, logP elevado, fuerte partición hacia DOPC, inserción profunda y favorable
b_cariofileno	<chem>C/C1=C\CCCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	<chem>C/C1=C\CCCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	DOPC	Extremadamente lipófilo (TSA 0, logP elevado, fuerte partición hacia DOPC, inserción profunda y favorable
quercetina	<chem>O=C1c3c(O/C(=C1/O)c2ccc(O)c(O)c2)cc(O)cc3O</chem>	<chem>O=C1c3c(O/C(=C1/O)c2ccc(O)c(O)c2)cc(O)cc3O</chem>	DOPC	Muy polar (muchos OH, TPSA elevado, tendencia a quedarse en superficie (agua)

Anexo H. Glosario de términos y abreviaturas bioinformáticas.

A

Aceites esenciales

Mezclas complejas de compuestos volátiles, principalmente terpenos y fenoles, obtenidas de plantas aromáticas y responsables de su aroma y actividad biológica.

Actividad antimicrobiana

Capacidad de una sustancia para inhibir el crecimiento o provocar la muerte de microorganismos como bacterias u hongos.

Actividad antioxidante

Capacidad de una molécula para neutralizar radicales libres y prevenir procesos de oxidación en sistemas biológicos o alimentarios.

Aditivos alimentarios naturales

Sustancias obtenidas de fuentes biológicas (plantas, microorganismos o animales) utilizadas para conservar, mejorar o estabilizar alimentos como alternativa a aditivos sintéticos.

Aditivos sintéticos

Sustancias de origen no natural empleadas en alimentos con funciones tecnológicas específicas, cuya seguridad está regulada pero que generan creciente rechazo social.

Analogía estructural

Similitud funcional o estructural entre proteínas no derivadas de un ancestro común, sin conservación evolutiva real.

Analogía funcional

Similitud de función entre proteínas sin relación evolutiva directa ni dominio conservado.

Análisis de dominios

Identificación de regiones estructurales conservadas responsables de la función proteica.

Análisis ecológico (en este estudio)

Interpretación del impacto potencial de un compuesto en función del tipo de bacteria afectada.

Análisis evolutivo comparado

Evaluación de la conservación de proteínas entre especies para identificar relaciones evolutivas funcionales.

Anotación funcional

Información asociada a una proteína que describe su función molecular, actividad biológica, dominios y procesos en los que participa.

Artefacto bioinformático

Resultado aparente de similitud que no refleja una relación evolutiva real.

B

Bacteria comensal

Microorganismo que forma parte normal de la microbiota y aporta beneficios al hospedador.

Bacteria oportunista

Microorganismo que puede causar infección bajo determinadas condiciones.

Bacterias ácido-lácticas (BAL)

Grupo de bacterias Gram positivas que producen ácido láctico como principal producto metabólico y se emplean ampliamente en fermentaciones alimentarias por su efecto conservante.

Bacteriocinas

Péptidos o proteínas antimicrobianas producidas por bacterias, especialmente BAL.

Bacteriófagos

Virus que infectan específicamente bacterias y que pueden utilizarse como agentes de biocontrol.

Bicapa lipídica

Estructura fundamental de las membranas celulares formada por dos capas de fosfolípidos.

BLASTp

Herramienta bioinformática que alinea secuencias proteicas para identificar similitud evolutiva.

BOILED-Egg (SwissADME)

Modelo gráfico que predice permeación pasiva y absorción gastrointestinal a partir de logP y TPSA.

C

Caracterización fisicoquímica inicial

Conjunto de parámetros básicos empleados como punto de partida en estudios in silico.

Cobertura (Query coverage)

Porcentaje de la secuencia query incluido en el alineamiento.

Componente mayoritario

Compuesto presente en mayor proporción dentro de una mezcla natural.

Compuestos bioactivos

Moléculas naturales capaces de ejercer un efecto biológico medible.

Compuestos no volátiles

Moléculas de mayor peso molecular que suelen actuar mediante interacciones moleculares específicas.

Compuestos volátiles

Sustancias con alta presión de vapor y bajo peso molecular que se evaporan fácilmente.

Conservación de alimentos

Conjunto de técnicas destinadas a prolongar la vida útil de los alimentos y garantizar su seguridad.

Conservación estructural

Mantenimiento de dominios y arquitectura proteica a lo largo de la evolución.

Conservantes sintéticos

Sustancias químicas añadidas a alimentos para prevenir deterioro microbiano.

Cribado preliminar

Evaluación inicial orientada a reducir el número de candidatos antes de validaciones experimentales.

Cultivos iniciadores

Preparaciones microbianas añadidas para iniciar fermentaciones controladas.

Cultivos protectores

Microorganismos añadidos para inhibir patógenos sin modificar el producto final.

D

ΔG de inserción en membrana

Energía libre asociada a la inserción de una molécula en una bicapa lipídica.

Descriptor molecular

Representación matemática de características estructurales de una molécula.

Digital twin (gemelo digital)

Representación virtual de un sistema físico o proceso industrial.

Disrupción de membrana

Alteración de la integridad de la bicapa lipídica que compromete la viabilidad celular.

Diversidad estructural

Variación en la estructura química de los compuestos estudiados.

E

EC number (Enzyme Commission number)

Sistema de clasificación que describe la reacción catalizada por una enzima.

Endolisinas

Enzimas derivadas de bacteriófagos que degradan la pared celular bacteriana.

Enfermedades transmitidas por alimentos (ETA)

Trastornos de salud causados por la ingestión de alimentos contaminados.

Estructura molecular 2D

Representación bidimensional de una molécula para análisis computacional.

E-value

Valor estadístico que indica la probabilidad de que un alineamiento ocurra por azar.

F

Fermentación

Proceso metabólico microbiano que mejora conservación y propiedades sensoriales.

Flavonoide

Subclase de polifenoles de origen vegetal con actividad biológica diversa.

Falso positivo

Resultado aparentemente significativo sin base biológica real.

Fórmula molecular

Expresión química que indica el número y tipo de átomos de una molécula.

H

Homología

Relación evolutiva entre secuencias que comparten un origen común.

I

Identidad (%)

Porcentaje de aminoácidos idénticos entre dos secuencias alineadas.

Identificador químico

Código estandarizado que identifica de forma unívoca un compuesto químico.

Impacto diferencial

Efecto selectivo de un compuesto sobre distintos grupos bacterianos.

In silico

Enfoque computacional basado en simulación y modelización digital.

InterPro

Plataforma integradora de bases de datos de dominios y familias proteicas.

Isopreno

Compuesto orgánico con 5 carbonos el cual puede dar lugar a polímeros llamados isoprenoides o terpenos.

L

logP (coeficiente de partición octanol/agua)

Medida de la lipofilia de un compuesto.

M

Masa molar

Masa de un mol de una sustancia.

Mecanismo de acción

Proceso mediante el cual un compuesto ejerce su efecto biológico.

Mecanismo de acción inespecífico

Modo de acción basado en propiedades fisicoquímicas globales.

Mecanismo de acción específico

Modo de acción basado en interacción con una diana molecular concreta.

Monoterpeno

Terpeno formado por dos unidades de isopreno (C₁₀).

Monoterpeno fenólico

Subclase de monoterpenos con grupo fenólico.

Motivo catalítico

Conjunto de aminoácidos conservados implicados en la actividad catalítica.

O

ODS 2 – Hambre Cero

Objetivo de la ONU orientado a erradicar el hambre y mejorar la nutrición.

Ortólogo

Proteína derivada de un ancestro común con función conservada.

Ortología funcional

Relación evolutiva con conservación de dominio y función.

P

Panel bacteriano de interés alimentario

Conjunto de bacterias relevantes en seguridad y calidad alimentaria.

PerMM

Herramienta in silico para estimar inserción de moléculas en membranas.

Pfam

Base de datos de dominios proteicos conservados.

Pipeline in silico

Secuencia estructurada de pasos computacionales integrados.

Polifenol

Compuesto vegetal con múltiples grupos fenólicos.

Predicción de dianas humanas

Estimación computacional de proteínas humanas potencialmente interactuantes.

Profundidad de inserción

Localización de una molécula dentro de la bicapa lipídica.

PubChem

Base de datos pública de compuestos químicos mantenida por NCBI.

Q

Quantum satis

Principio regulatorio europeo de uso mínimo eficaz de aditivos.

Query

Secuencia de referencia usada en un alineamiento BLAST.

R

Read-across

Estrategia de inferencia basada en similitud estructural.

RefSeq

Colección curada de secuencias de referencia del NCBI.

Resistencia a los antibióticos

Capacidad bacteriana para sobrevivir a antibióticos eficaces.

S

Seguridad alimentaria

Condición que garantiza que los alimentos no representan riesgo para la salud.

Sesquiterpeno

Terpeno formado por tres unidades de isopreno (C₁₅).

Similitud química

Grado de semejanza estructural entre compuestos.

SMILES

Notación textual para representar estructuras químicas.

SwissADME

Herramienta para cálculo de propiedades fisicoquímicas.

SwissTargetPrediction

Herramienta para predecir dianas humanas a partir de similitud química.

T

Tamiz fino

Filtrado restrictivo orientado a eliminar falsos positivos.

Tamiz grueso

Filtrado inicial amplio con alta sensibilidad.

Terpenos

Compuestos aromáticos producidos por una gran variedad de plantas aromáticas.

Terpenoides

Terpenos con uno o más grupos funcionales OH.

TPSA

Superficie polar topológica de una molécula.

U

UniProtKB

Base de datos curada de proteínas con información funcional y estructural.

Uso alimentario tradicional

Empleo histórico de plantas o compuestos en alimentación humana.

V

Validación funcional

Comprobación de coherencia biológica de una proteína antes de análisis evolutivo.

Vida útil (shelf life)

Periodo durante el cual un alimento mantiene calidad y seguridad.

Volatilidad

Tendencia de un compuesto a evaporarse.