

## Solicitud de prórroga

Fecha de presentación del informe	02 de octubre de 2023
Sesión de Consejo de aprobación	CUA-DCNI-179-19
Clave del proyecto asignada por Consejo Divisional	76S179-19

### 1. Datos generales

- a) **Título del proyecto:** Estudio de la estabilidad térmica de proteínas utilizando técnicas computacionales
- b) **Año en curso:** 4
- c) **Responsable y participantes del proyecto:**  
Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado (Responsable)  
Dr. Felipe Aparicio Platas  
Dr. Gerardo Pérez Hernández
- d) **Fecha de presentación de último informe:** 13 de diciembre de 2022

### 2. Objetivos

- a) Seleccionar diferentes proteínas procedentes de organismo termófilos y sus homólogas procedentes de organismos mesófilos.
- b) Realizar las curvas de estabilidad térmica de las proteínas seleccionadas.
- c) Analizar las estructuras primarias y secundarias de las proteínas seleccionadas utilizando herramientas bioinformáticas.
- d) Analizar factores estructurales de las proteínas seleccionadas utilizando dinámica molecular clásica.

Nota: los objetivos no han sido modificados.

### 3. Metas

#### Metas científicas

- a) Obtención de proyectos terminales de 4 alumnos de licenciatura (uno por año).
- b) Obtención del grado de maestría de un alumno/a.
- c) Obtención del grado de doctor de un alumno/a.
- d) Publicación de un artículo de investigación por año en revistas que cuenten con arbitraje internacional.
- e) Participación en eventos especializados a nivel nacional e internacional.

#### Metas científicas no cumplidas

- a) Obtención del grado de maestría de un alumno o alumna. No se ha podido incorporar al alumnado a realizar estudios de grado de maestría. Una alumna realizó el intento en el año 2022, pero no fue aceptada en el Posgrado Divisional de CNI.
- b) Obtención del grado de doctor de un alumno o alumna.
- c) Se ha participado poco en eventos especializados, esto debido a la suspensión de actividades durante los años de la pandemia ocasionada por el virus SARS-Cov-2.

### **Metas académicas**

- a) Formación de recursos humanos a nivel licenciatura y posgrado con capacidad para realizar trabajo multidisciplinario.
- b) Publicar un artículo de divulgación por alumno de posgrado en alguna revista pertinente a fin de dar a conocer, a un público no especializado, la temática de la investigación realizada en este proyecto.
- c) Impartir conferencias, seminarios y/o talleres en torno a la temática del proyecto.

### **Metas académicas no cumplidas**

- a) Publicación de un artículo de divulgación.

### **Planeación para cumplir las metas**

1. Alumno/a de maestría. Invitar al alumnado a incorporarse al Posgrado Divisional de CNI para realizar su maestría en la próxima convocatoria y hacer investigaciones relacionadas con el proyecto.
2. Alumno de doctorado. Actualmente el M. en CNI Edgar López Pérez se encuentra cursando el doctorado en el Posgrado Divisional de CNI y tiene fecha de examen predoctoral el 13 de octubre del presente. Se pretende que al final de este año realice su defensa pública de la tesis de doctorado.
3. Participación en eventos especializados. En los próximos meses se presentarán 13 trabajos en diferentes congresos locales, nacionales e internacionales. A continuación, se proporciona la lista de estos:

Congreso 1: Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023 (2 – 6 de octubre)

- a) Trabajo: Muestreo del espacio conformacional del péptido PP-50 por simulación computacional. Autores: Edgar López, Gerardo Pérez, Salomón J. Alas.
- b) Trabajo: Estudio de la termoestabilidad del homodímero de la histona rHMfA de la arquea termófila *Methanothermus fervidus* por dinámica molecular. Autores: Juan José de Jesús Gómez Castro, Salomón J. Alas Guardado.
- c) Trabajo: Cálculo del  $\Delta C_p$  de las proteínas homólogas *BstHPr* y *BsHPr* por dinámica molecular. Autores: Salomón J. Alas Guardado, Ana K. Gómez Flores, Edgar López Pérez.

Congreso 2: LatinChem Twitter Poster Conference (16 and 17 October)

- a) Trabajo: Sampling the conformational space of PP-50 peptide by computational simulation. Autores: Edgar López Pérez, Salomón J. Alas Guardado, Gerardo Pérez Hernández.
- b) Trabajo: Study of the thermal stability of rHMfA protein by molecular dynamics. Autores: Juan José de Jesús Gómez Castro, Salomón J. Alas Guardado.
- c) Trabajo: Study of the thermal stability of *BstHPr* protein by molecular dynamics. Autores: Salomón J. Alas Guardado, Ana K. Gómez Flores, Edgar López Pérez.

Congreso 3: VIII Congreso de Fisicoquímica, Estructura y Diseño de Proteínas (5 – 7 de noviembre)

- a) Trabajo: Estudio de la estabilidad térmica de la subunidad  $\beta$  de la ATP sintasa. Autores: Edgar López Pérez, Salomón J. Alas Guardado, Gerardo Pérez Hernández.
- b) Trabajo: Análisis de mecanismos moleculares de la termoestabilidad de la histona rHMfA por dinámica molecular. Autores: Juan José de Jesús Gómez Castro, Salomón J. Alas Guardado.
- c) Trabajo: Estudio de la estabilidad térmica de la proteína HPr del organismo termófilo *B. stearothermophilus* por dinámica molecular: Autores: Salomón J. Alas Guardado, Ana K. Gómez Flores, Edgar López Pérez.

Congreso 4: XXI Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica (9 – 11 de noviembre)

- a) Trabajo: Predicción de la capacidad calorífica intrínseca de proteínas por dinámica molecular. Autores: Edgar López Pérez, Gerardo Pérez Hernández, Salomón J. Alas Guardado.
- b) Trabajo: Termoestabilidad de la histona rHMfA por dinámica molecular: Autores: Juan José de Jesús Gómez Castro, Salomón J. Alas Guardado.
- c) Trabajo: Estudio de la estabilidad térmica de la proteína *BstHPr* por dinámica molecular. Autores: Salomón J. Alas Guardado, Ana K. Gómez Flores, Edgar López Pérez.

Congreso 5: V Simposio de las Licenciaturas y Posgrado de la División de Ciencias Naturales e Ingeniería (28 – 30 de noviembre)

- a) Trabajo: Estudio de la termoestabilidad de la histona rHMfA de la arquea termófila *Methanothermus fervidus* por dinámica molecular. Autores: Juan José de Jesús Gómez Castro, Salomón J. Alas Guardado.

- 4. Artículo de divulgación. Se tienen avances en la escritura del artículo de divulgación: La importancia de las histonas arqueales en la evolución del genoma. Juan J. J. Gómez, Salomón J. Alas G.

#### 4. Resumen

Durante estos 4 años se han involucrado en el proyecto 7 alumnos y 3 alumnas de la Licenciatura en Biología Molecular y 1 alumno de Posgrado Divisional de CNI. El alumnado de licenciatura ha realizado proyectos terminales y servicios sociales, participando en el análisis de diferentes proteínas procedentes de organismos termófilos y mesófilos, tanto nativas como mutantes. Además, estos análisis se han extendido, por ejemplo, a proteínas homodiméricas. La tabla siguiente muestra un resumen acerca de estos hechos.

Proteína	Alumno/a	PDB-id	Actividad (Nivel)	Estado	Variante
CheY	Melisa S. Anzures M.	3CHY	Proyecto Terminal	Concluido	Nativa
	José Y. Sol F.	1TMY	Proyecto Terminal		
			Servicio Social	Concluido	Mutante

rHMfA	Miguel. A. Ponce T.	1B67	Proyecto Terminal	Concluido	Nativa (Monómero)
	Juan J. J. Gómez C.		Servicio Social	En proceso	Nativa (Dímero)
rHMfB	Misael Sánchez M.	1A7W	Proyecto Terminal	Concluido	Nativa (Monómero)
HPr	Ana K. Flores G.	2HPR	Servicio Social	Concluido	Nativa
	Aranza C. Martínez Z.		Proyecto Terminal		Mutante
	Ana K. Flores G.	1Y4Y	Servicio Social		Nativa
	Aranza C. Martínez Z		Mutante		
MGMT	Oliver A. Sotelo S.	1MGT	Proyecto Terminal	Concluido	Mutante
			Servicio Social	Concluido	
RNH	Jesús N. Ramírez T.	1JXB	Servicio Social	Concluido	Nativa
		1RIL			Nativa, Mutante
Tβ	Jorge E. Salinas L.	1SKY	Servicio Social	Concluido	Nativa+Ligando
	Edgar López P.		Doctorado	En proceso	Nativa

Además, a partir del 1 de octubre, dos alumnas se han integrado a realizar sus proyectos de servicio social, que están involucrados con el proyecto divisional, los cuales son:

- Proyecto: Estudio de la estabilidad térmica del homodímero de la histona rHMfB de la arquea hipertermófila *Methanothermus fervidus* por dinámica molecular. Alumna: Karen Guadalupe Jimenez Ramírez. Periodo: (1 de octubre de 2023 a 31 de marzo de 2024).
- Proyecto: Estudio de la estabilidad térmica del dímero de la proteína Ssh10b de la arquea hipertermófila *Sulfolobus shibatae* por dinámica molecular. Alumna: Karla Paola Juárez Pérez. Periodo: (1 de octubre de 2023 a 31 de marzo de 2024).

##### 5. Grado de avance (GA):

Objetivos	GA (%)	Productos	GA (%)
Seleccionar diferentes proteínas procedentes de organismo termófilos y sus homólogas procedentes de organismos mesófilos	100	Formación de cuatro alumnos de licenciatura, un alumno de maestría y un alumno de doctorado	80
Realizar las curvas de estabilidad térmica de las proteínas seleccionadas	100	Publicación de un artículo de investigación por año en revistas que cuenten con arbitraje internacional	100
Analizar las estructuras primarias y secundarias de las proteínas seleccionadas utilizando herramientas bioinformáticas	100	Publicación de un artículo de divulgación por alumno de posgrado en revistas que cuenten con arbitraje	50
Analizar factores estructurales de las proteínas seleccionadas utilizando dinámica molecular clásica	100	Asistencia y participación de los alumnos de licenciatura a un congreso nacional	50
		Asistencia y participación de cada alumno de posgrado a congresos nacionales e internacionales	100

## 6. Formación de recursos humanos:

### 6.1 Dirección de tesis de Doctorado (1), PCNI, UAM Cuajimalpa

- a) M. en C. Edgar López Pérez. *Estudio de la contribución electrostática a la estabilidad estructural de la subunidad  $\beta$  de la ATP-sintasa mediante dinámica molecular*. Directores: Dr. Gerardo Pérez Hernández, Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. En proceso.

### 6.2 Proyectos Terminales (6), Licenciatura en Biología Molecular, UAM Cuajimalpa

- a) Juan José de Jesús Gómez Castro. *Estudio de la estabilidad térmica del homodímero de la histona rHMfA de la arquea termófila Methanothermus fervidus por dinámica molecular*. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. jul/2022 – jun/2023.
- b) Melisa Sujey Anzures Mendoza. *Estudio de la estabilidad estructural y térmica de la proteína CheY de la bacteria mesófila Scherichia colli por dinámica molecular*. Licenciatura en Biología Molecular, UAM Cuajimalpa. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. nov/2021 – may/2022.
- c) Aranza Citlali Martínez Zacarías. *Estudio de la estabilidad estructural y térmica de la proteína BsHPr de la bacteria mesófila Bacillus subtilis por dinámica molecular*. Licenciatura en Biología Molecular, UAM Cuajimalpa. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. nov/2021 – may/2022.
- d) Misael Sánchez Morales. *Estudio de la estabilidad estructural y térmica de la proteína histona rHMfB de la arquea termófila Methanothermus fervidus por dinámica molecular*. Licenciatura en Biología Molecular, UAM Cuajimalpa. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. nov/2021 – may/2022.
- e) José Yari Sol Fragoso. *Estudio de la estabilidad estructural y térmica de la proteína CheY de la bacteria hipertermófila Thermatoga maritima por dinámica molecular*. Licenciatura en Biología Molecular, UAM Cuajimalpa. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. nov/2021 – may/2022.
- f) Oliver Arturo Sotelo Serrano. *Estudio de la estabilidad térmica de la proteína Tk-MGMT de la arquea termófila Thermococcus kodakaraensis por dinámica molecular*. Licenciatura en Biología Molecular, UAM Cuajimalpa. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. abr/2020 – nov/2020.

### 6.3 Proyectos de Servicio Social (7), Licenciatura en Biología Molecular, UAM Cuajimalpa

- a) José Yari Sol Fragoso. *Estudio del efecto de puentes salinos en la estabilidad térmica de la proteína CheY de la bacteria hipertermófila Thermatoga maritima por dinámica molecular*. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. 27/jul/2022 – 26/ene/2023.
- b) Aranza Citlali Martínez Zacarías. *Estudio del efecto de puentes salinos en la estabilidad térmica de la proteína HPr de la bacteria termófila Bacillus staerothermophilus por dinámica molecular*. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. 01/nov/2021 – 30/abr/2022.

- c) Miguel Ángel Ponce Torres. *Estudio de la estabilidad térmica de la proteína histona de la arquea hipertermófila Methanothermus fervidus por dinámica molecular*. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. 01/nov/2021 – 30/abr/2022.
- d) Ana Karen Flores Gómez. *Estudio de la estabilidad térmica de la proteína histidina fosfotransportadora de la bacteria termófila Bacillus staerothermophilus por dinámica molecular*. Asesor: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado. 01/jul/2020 – 31/dic/2020.
- e) Oliver Arturo Sotelo Serrano. *Estudio de la estabilidad térmica de la proteína Tk-MGMT de la arquea termófila Thermococcus kodakaraensis por dinámica molecular*. Asesores: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado y Dr. Gerardo Pérez Hernández. 01/abr/2020 – 31/oct/2020.
- f) Jesús Nestor Torres Ramírez. *Estudio de la estabilidad térmica de la proteína RNAsa H de la bacteria termófila Thermus thermophilus por dinámica molecular*. Asesores: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado y Dr. Gerardo Pérez Hernández. 15/ene/2020 – 15/jul/2020.
- g) Jorge Emiliano Salinas López. *Estudio de la termoestabilidad de la subunidad  $\beta$  de la ATPasa de la bacteria termófila Bacillus PS3*. Asesores: Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado y Dr. Gerardo Pérez Hernández. 01/nov/2021 – 30/abr/2022.

## 7. Lista de publicaciones (5)

- a) Edgar López-Pérez, Marietta Tuena de Gómez-Puyou, Concepción José Nuñez, Denise Martínez Zapién, Salomón Alas Guardado, Hiram Isaac Beltrán, Gerardo Pérez-Hernández. *Ordered-domain unfolding of thermophilic isolated  $\beta$  subunit ATP synthase*. Prot. Sci. 32 (7), e4689 (2023). DOI: 10.1002/pro.4689
- b) Ana K. Gómez-Flores, Edgar López-Pérez, Salomón J. Alas-Guardado. *Molecular Dynamics Simulations of HPr Proteins from a Thermophilic and a Mesophilic Organism: A Comparative Thermal Study*. Int. J. Mol. Sci. 24 (11), 9557 (2023). DOI: 10.3390/ijms24119557
- c) Hiram Isaac Beltrán, Salomón J. Alas-Guardado, Pedro Pablo González-Pérez. *Improving coarse-grained models of protein folding through weighting of polar-polar/hydrophobic-hydrophobic interactions into crowded spaces*. J. Mol. Model. 28, 87 (2022). DOI: 10.1007/s00894-022-05071-5
- d) Salomón J. Alas-Guardado, Pedro Pablo González-Pérez, Hiram Isaac Beltrán. *Contributions of topological polar-polar contacts to achieve better folding stability of 2D/3D HP lattice proteins: An in silico approach*. AIMS Biophysics. 8 (3), 291–306 (2021). DOI: 10.3934/biophy.2021023
- e) Erick López-Chávez, Gerardo Pérez-Hernández, Felipe Aparicio, Salomón J. Alas. *On the Thermal Stability of O<sup>6</sup>-Methylguanine-DNA Methyltransferase from Archaeon Pyrococcus kodakaraensis by Molecular Dynamics Simulations*. J. Chem. Inf. Model. 60, 2138–2154 (2020). DOI: 10.1021/acs.jcim.0c00012

## 8. Lista de presentaciones en congresos (15)

- a) Edgar López Pérez, Gerardo Pérez Hernández, Salomón de Jesús Alas Guardado. *Importancia de las interacciones electrostáticas en el loop DELSEED en un péptido proveniente de la subunidad  $\beta$  de la ATP sintasa*. XIV Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química (virtual). UAM Azcapotzalco, 5 – 7 julio de 2023 (Oral).
- b) Salomón de Jesús Alas Guardado, Erick López Chávez. *Exploring the thermal stability of hyperthermophilic MGMT protein by molecular dynamics*. LatinChem, Virtual (Twitter), 28 de noviembre de 2022 (Póster).
- c) Salomón de Jesús Alas Guardado. *Estudio de la estabilidad térmica de proteínas termófilas por dinámica molecular*. XX Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, 17–19 de noviembre de 2022 (Póster).
- d) Edgar López, Felipe Aparicio, Hiram Beltrán, Gerardo Pérez, Salomón Alas. *Explorando los cambios conformacionales dependientes del pH en la subunidad  $\beta$  de la ATP-sintasa*. XX Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, 17–19 de noviembre de 2022 (Póster).
- e) Edgar López Pérez, Gerardo Pérez Hernández, Salomón de Jesús Alas Guardado. *Explorando cambios conformacionales dependientes de pH en la subunidad  $\beta$  de la ATP-sintasa*. BioPhys Mex 2022. Casa del Tiempo, UAM, CDMX, 10 y 11 de noviembre de 2022 (Póster).
- f) Salomón de Jesús Alas Guardado. *Exploring the thermal stability of thermophilic proteins by molecular dynamics*. XXXIII Congreso Nacional de Bioquímica. Mérida, Yucatán, 17–21 de octubre de 2022 (Póster).
- g) Edgar López, Felipe Aparicio, Hiram Beltrán, Gerardo Pérez, Salomón Alas. *Exploring the unfolding free energy landscape of the thermophilic  $\beta$ -ATPase subunit by molecular dynamics simulations*. XXXIII Congreso Nacional de Bioquímica. Mérida, Yucatán, 17–21 de octubre de 2022 (Póster).
- h) Melisa Sujey Anzures Mendoza. *Análisis de estabilidad térmica de la proteínas CheY proveniente del organismo mesófilo Escherichia coli por dinámica molecular*. 7o Simposio de Biología Molecular. UAM Cuajimalpa, 12–14 de septiembre de 2022 (Póster).
- i) Ana Karen Flores Gómez. 4o Simposio de las Licenciaturas de la DCNI (virtual). *Estudio de la termoestabilidad de la proteína BstHPr por dinámica molecular*. UAM Cuajimalpa, 23 y 24 de septiembre de 2021 (Oral).
- j) Edgar López, Felipe Aparicio, Gerardo Pérez, Salomón Alas. *Estudios de la estabilidad térmica de la subunidad  $\beta$  aislada del Bacillus PS3 por dinámica molecular*. IV Coloquio de Simulaciones Computacionales (virtual). CNyN UNAM, 23 – 27 agosto de 2021 (Póster).
- k) Edgar López, Felipe Aparicio, Gerardo Pérez, Salomón Alas. *Importance of DELSEED loop electrostatic interactions in a peptide based on the thermophilic F1-ATPase  $\beta$*

*subunit*. XII Congreso de la rama de Bioenergética y Membranas (virtual). Hacienda Cantalagua, Michoacán, 17 – 21 de octubre 2021 (Póster).

- l) Ana Karen Flores Gómez, Edgar López Pérez, Salomón de Jesús Alas Guardado. *Estudio de la termoestabilidad de la proteína BstHPr por dinámica molecular*. XIX Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica (virtual), 18 y 19 de noviembre de 2021 (Póster).
- m) Edgar López Pérez, Gerardo Pérez Hernández, Salomón de Jesús Alas Guardado. *Identificando regiones de bisagra en la subunidad  $\beta$  de la ATP sintasa*. XIX Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica (virtual), 18 y 19 de noviembre de 2021 (Póster).
- n) Edgar López, Felipe Aparicio, Gerardo Pérez, Salomón Alas. *Studies of the thermal stability of F1-ATPase isolated T $\beta$  subunit from Bacillus PS3 by molecular dynamics*. 11th Meeting on Molecular Simulations: From simple fluids to chemical reactions. Hotel NH Palma, Ciudad de México, 14 – 16 de noviembre de 2019 (Póster).
- o) Edgar López, Felipe Aparicio, Gerardo Pérez, Salomón Alas. *Estudio de la contribución electrostática a la estabilidad de la subunidad  $\beta$* . XVIII Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica. Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, 24 – 26 de octubre de 2019 (Póster).

## 9. Conferencias impartidas (1)

Salomón de Jesús Alas Guardado. Seminario: *Explorando la estabilidad térmica de proteínas termófilas por dinámica molecular*. UAM Cuajimalpa, División de Ciencias Naturales e Ingeniería, abr 2021.

## 10. Tabla comparativa entre lo establecido en el calendario de actividades y lo alcanzado hasta la entrega del informe (incluir únicamente cantidades).

Producto entregable	Planeado para el periodo de evaluación	Reportado en el periodo
<b>Formación de recursos humanos nivel licenciatura</b>		
Servicio Social	0	7
Proyecto terminal	4	6
Tesis de licenciatura	0	0
<b>Formación de recursos humanos nivel posgrado</b>		
Especialización	0	0
Maestría	1	0
Doctorado	1	0
<b>Publicaciones</b>		
Artículos	4	5
Capítulos de libro	0	0
Memorias o Proceedings	0	0
<b>Difusión o Divulgación</b>		
Congresos	4	15

Conferencias	0	1
<b>Otros: Especificar y proveer detalle del producto</b>		
a) Premio: Ana Karen Gómez Flores. <i>Estudio de la termoestabilidad de la proteína BstHPr por dinámica molecular</i> . 4o Simposio de las Licenciaturas de la DCNI, 24/sep/2021 (primer lugar, presentaciones orales). b) Premio: Ana Karen Gómez Flores. Proyecto de Servicio Social: <i>Estudio de la estabilidad térmica de la proteína histidina fosfotransportadora de la bacteria termófila Bacillus stearothermophilus por dinámica molecular</i> . Trabajo de investigación ganador del concurso del Diploma a la Investigación 2020, nov 2021.		

## 11. Otros

Aunado a esto, se están escribiendo dos artículos de investigación que serán publicados a corto plazo en revistas que cuentan con arbitraje internacional, los cuales son:

- a) Artículo: Exploring the Thermal Stability of CheY Proteins by Molecular Dynamics Simulations. Autores: Melisa Sujey Anzures Mendoza, José Yari Sol Fragoso, Salomón J. Alas Guardado.
- b) Artículo: Effect of the L62A Mutation on the Thermal Stability of BstHPr Protein by Molecular Dynamics. Autores: Aranza C. Martínez Zacarias, Edgar López Pérez, Salomón J. Alas Guardado.

## 12. Solicitud de prórroga

Con lo antes expuesto, en caso de obtener la prórroga se cumplirán al 100% las metas propuestas y los productos enriquecerán al proyecto.

## 13. Justificación en caso de existir desviaciones en el proyecto.

No hubo desviaciones en el proyecto.

Atentamente

Dr. Salomón de Jesús Alas Guardado  
Responsable del proyecto  
Ciudad de México a 02 de octubre de 2023