

## Elaboración de un mazapán coadyuvante del control glucémico

E. Zarazúa-González<sup>1</sup>, J.E. Mejía-Benavides<sup>2</sup>, A. Rico-Domínguez<sup>1</sup> E. Díaz-Cervantes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Alimentos, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, 37975 Tierra Blanca, Guanajuato, México. <sup>2</sup>Departamento de Enfermería y Obstetricia, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, 37975 Tierra Blanca, Guanajuato, México. [e.diaz@ugto.mx](mailto:e.diaz@ugto.mx)

**RESUMEN:** México está entre los 10 países con mayor índice de diabetes, siendo este uno de los problemas a abordar por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Cuando la persona con diabetes no produce insulina, los transportadores de glucosa no trabajan correctamente y hay deficiencia de energía en las personas que lo padecen. La alimentación para este tipo de población debe de ser diferente, debido a que requieren controlar los niveles de glucosa en la sangre, necesitando llevar una dieta baja o nula en hidratos de carbono. Cabe destacar que el GLUT4 es el principal transportador de glucosa, coadyuvando al ingreso de esta molécula dentro de la célula, para que se integre a las rutas metabólicas de generación energética. Es por ello, la necesidad de llevar a cabo una serie de pruebas *in silico*, considerando en primera instancia a uno de los componentes de la harina multigrano, el amaranto. La literatura nos enuncia una serie de componentes de dicho grano, los cuales fueron considerados como ligandos para unirse al receptor RXR $\alpha$ , proteína involucrada en la ruta metabólica de GLUT4. Una vez teniendo las bases sobre los componentes y posible acción de estos mismos, sobre la diabetes, procedimos a elaborar las primeras formulaciones de un mazapán auxiliar en el control glucémico.

**Palabras clave:** Amaranto, diabetes, GLUT4.

**ABSTRACT:** Mexico is one of the 10 countries with a significant population with diabetes, it should be mentioned that the World Health Organization (WHO) present as their principal aims combat this non-transmissible disease. When the person with diabetes does not produce insulin, the glucose transporters do not work properly and there is energy deficiency in this case. The feeding for this type of population must be different, due it is necessary to control the blood glucose levels, therefore their diet may include a low or null ingest of carbohydrates. For the present study, note that GLUT4 is the main glucose transporter for insulin receptors, it being a co-adjutant in the glucose cellular up-taken, which is involved in the biochemical pathways which generate energy for the body. For the above reasons, emerge the need to perform an *in silico* approach, first considering the active molecules of one of the components for the multigrain flour, the amaranth. Moreover, based on other reports, we are selecting the active molecules of the amaranth as ligands to the retinoid X receptor  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ). Finally, once we are obtaining a solid background about the action way in diabetes for the amaranth components, has been proceeded to make the first formulations of a marzipan auxiliary for the glycemic control, obtaining one formulation which like to the judges.

**Keywords:** Amaranth, diabetes, GLUT4.

**Área:** Nutrición y nutracéuticos

### INTRODUCCIÓN

Según la OMS, la diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no tiene la capacidad de producir insulina suficiente o el organismo no puede utilizar eficazmente la insulina que produce (OMS, 2016).

Para poder entender más a fondo la diabetes, debemos comprender que los transportadores de glucosa (GLUT's) se pueden clasificar en cuatro tipos, facilitando el transporte de glucosa a través de la membrana de la célula. El GLUT4 es el único responsable de facilitar el transporte de la glucosa en las células de insulina, por lo tanto, se considera como un regulador de la homeostasis de la glucosa en el cuerpo. Cuando la insulina se une al receptor de la superficie celular, el GLUT4 se traslada del ambiente intracelular a la superficie de la célula. Sin embargo, en las personas con diabetes tipo 2, el GLUT4 no se ubica en los tejidos adiposos, esqueléticos y cardiacos debido a la resistencia a la insulina; como consecuencia, la carga metabólica de la insulina aumenta en la sangre y no entra en las células como una fuente de energía, por lo tanto, el GLUT4 puede ser un potencial blanco, a través de

las intervenciones efectivas de dieta, ejercicio o compuestos naturales para mejoras en pacientes con diabetes. (Fahmida Alam, Md. Asiful Islam, Md. Ibrahim Khalil y Siew Hua Gan, 2016).

Para las personas diabéticas, es de vital importancia garantizar una buena nutrición. Los alimentos propios para diabéticos se caracterizan por tener un nivel bajo de energía, libres de hidratos de carbono y de fácil absorción como la glucosa y la sacarosa, o hacer formulaciones de tal manera que no produzca un rápido efecto hipoglucémico (Jehannara C. D., 2015). Realizar la formulación de una serie de alimentos que apoyen en el control glucémico, pretendiendo generar productos para diabéticos con unos sabores y texturas similares a los productos convencionales del mercado. Dichos productos se elaborarán a partir de la harina multigrano aportada por una empresa emergente y cuyo registro de marca está en trámite (Friné)

Para poder soportar científicamente el presente trabajo, en la primera etapa se realizará un estudio *in silico* de las principales moléculas presentes en los componentes de la harina multigrano, poniendo a interactuar dichas moléculas con receptores involucrados en diabetes, como es el caso de GLUT4.

Se sabe que México está en la lista de los 10 países con mayor número de personas que viven con diabetes; Guanajuato es la segunda entidad, después del Estado de México, con mayor número de pacientes con diabetes. La secretaria de Salud Guanajuatense (SSG) informo que se tienen 102 mil 154 pacientes con diabetes, de los cuales 83 mil 459 cuentan con medición de hemoglobina glucosilada (81.7%) (Miranda, 2018).

Cabe destacar que el principal objetivo del presente trabajo es coadyuvar en la regulación del nivel de glucosa en la sangre en pacientes insulino dependientes, a partir de un producto elaborado con cereales y granos, considerando la importancia de sus moléculas biológicamente activas.

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

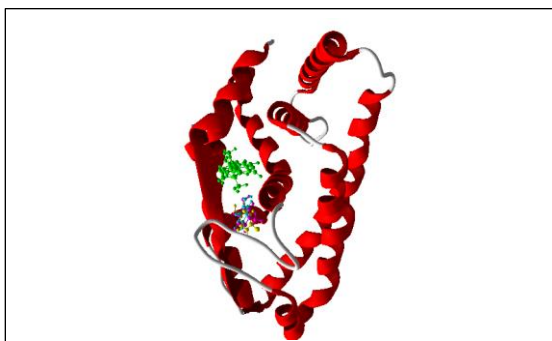
A partir del estado del arte de la química teórica y computacional, se realizaron los acoplamientos moleculares *in silico* de las moléculas bio-activas presentes en los cereales de la harina multigrano, con las proteínas involucradas en la diabetes, lo anterior basado en metodologías reportadas en la literatura (Díaz-Cervantes, 2015), empleando específicamente los paquetes computacionales:

- Chimera (UCSF, 2004): para ajustar pH, eliminar solvente y corregir residuos de los blancos biológicos seleccionados.
- Gaussian 09 (Frisch et al., 2009): para optimizar los ligandos y asignarles cargas.
- Molegro Virtual Docker (Thomsen & Christensen, 2006): para, a través de la función de scoring MoldockScore (Yang & Chen, 2004), realizar los acoplamientos moleculares *in silico*.

La harina multigrano proporcionada por la empresa emergente (Friné) se utilizó como materia prima para la elaboración de productos alimenticios, comenzando por un “mazapán”, del cual se elaboraron tres diferentes formulaciones, modificando la cantidad de ingredientes, como son la Dextrosa y el aceite de cacahuete en dos formulaciones; en la tercera formulación se agregó saborizante de chocolate con el fin de generar otra perspectiva del producto, referente al sabor. Posteriormente se realizó una prueba sensorial (prueba de nivel de agrado) a 40 jueces no entrenados, indicándoles que probaran cada uno de los tres productos, dando un puntaje de 1 a 9, calificando a su vez el grado de aceptación, que va desde me gusta muchísimo hasta me disgusta muchísimo.

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se llevo a cabo un Docking de tres de las moléculas activas presentes en el amaranto, el cual es uno de los componentes de la harina, estas moléculas fueron llamadas ligandos y se acoplaron a la roteína RXR $\alpha$  (inhibidor de glucosa presente en Diabetes y un ligando (+)- Rutamarín).

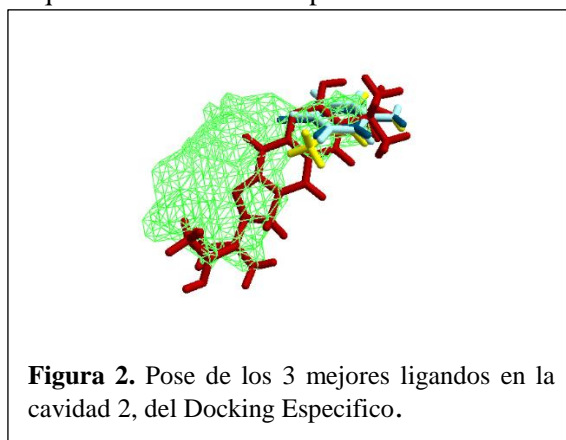


**Figura 1.** Docking Ciego realizado en la proteína RXRα con los 3 principales ligandos β – clorofenol, fenol y m-cresol.

la misma zona de la cavidad, siendo el tercero la excepción (ligando co-cristalizado), el cual ocupa más espacio dentro de la cavidad. En la **Tabla I** se muestran los datos de las 3 principales energías de interacción de los ligandos y el (+)-Rutamarin (ligando co-cristalizado). Dicha tabla, muestra un LE de -4.462 Kcal/mol para el (+)-Rutamarín, lo cual nos muestra que, de manera general, no es el mejor ligando, comparándolo con el m-cresol que presentó un LE de -7.804 Kcal/mol, seguido del Fenol con un LE -7.765.

Para iniciar el estudio, se realizó un *Docking Ciego*, en toda la superficie de la proteína antes mencionada, ver **Figura 1**. En esta aproximación, se observa el acoplamiento de los 4 ligandos en la cavidad 2 del blanco biológico, en este caso 3 de los ligandos presentes en el amaranto se encuentran en una de las cavidades más grandes.

Lo siguiente fue realizar un *Docking* específico, mostrado en la **Figura 2**, en la cual se muestra la cavidad 2 con los tres mejores ligandos, en la cual se observa que dos de ellos se acoplan de manera similar y en

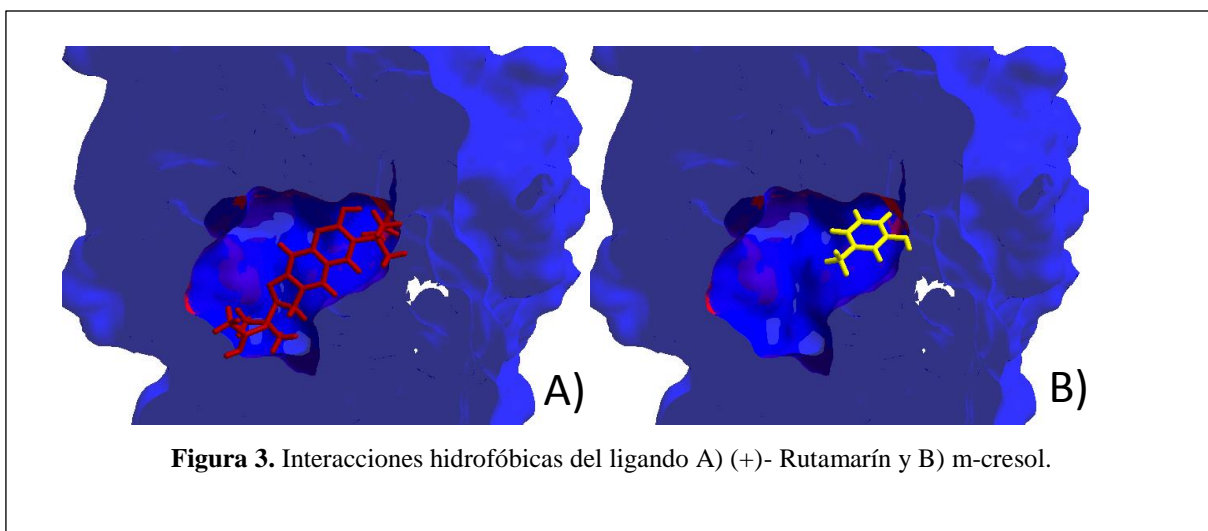


**Figura 2.** Pose de los 3 mejores ligandos en la cavidad 2, del Docking Especifico.

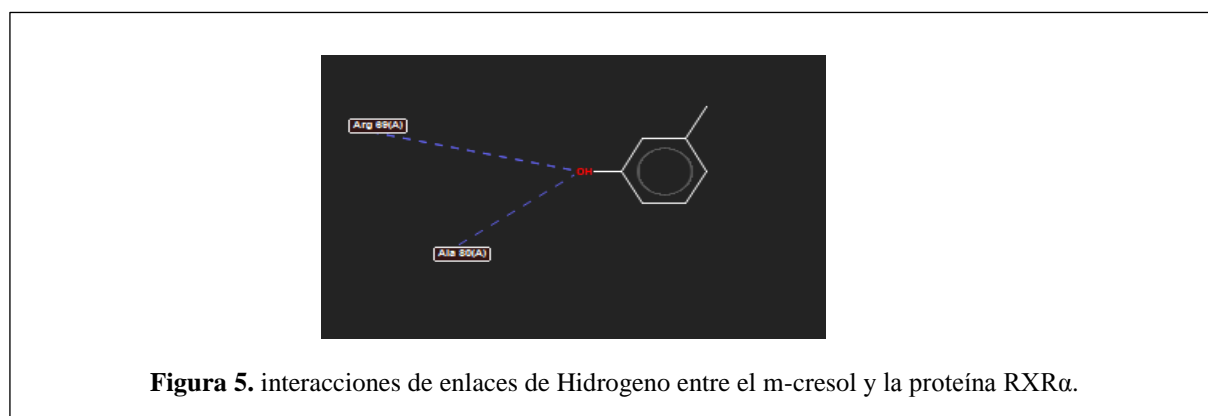
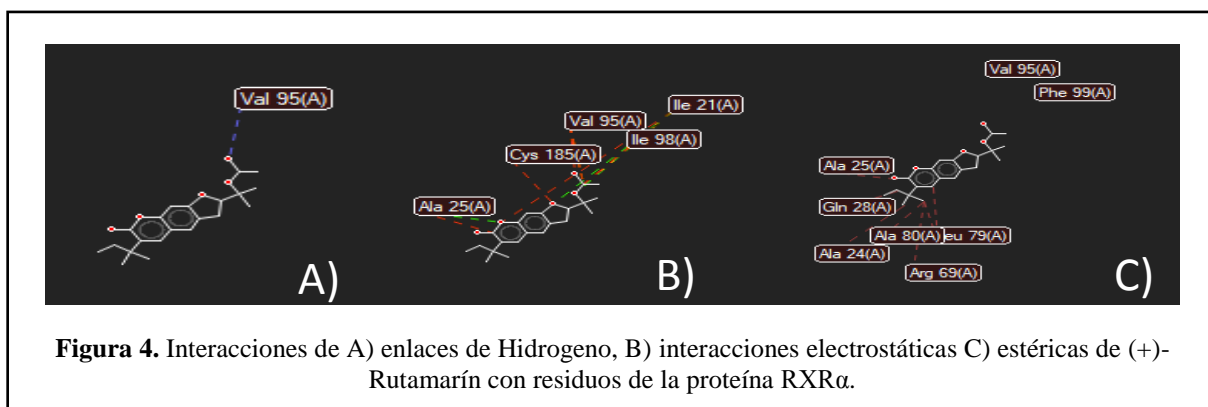
<b>Tabla I</b> Principales energías de interacción blanco – ligando					
LIGAND	LE1	HBond	ENERGY	ELECTRO	VdW(LI12-6)
(+)- Rutamarín	-4.462	-1.294	116.022	0.430	-17.980
Beta – Clorofenol	-7.621	-4.7408	-60.969	-0.382	-19.214
Fenol	-7.765	-4.7406	-54.358	-0.595	-18.481
m-cresol	-7.804	-4.7405	-62.432	-0.361	-20.314

En la **Figura 3A y 3B**, se muestra que la cavidad donde está co-cristalizado el ligando (+)-Rutamarín es totalmente hidrofóbica, presentando una superficie de color azul, lo cual propicia la interacción entre los anillos de benceno de los ligandos (hidrofóbicos) y dicha superficie protéica.

Para continuar el estudio, en la **Figura 4A** se observan los enlaces de hidrogeno del ligando co-cristalizado (Rutamarín) con la Val 95 de RXRα, así como las interacciones electrostáticas, ver **Fig 4B**, presentándose 5 interacciones de atracción (línea punteada verde), de las cuales dos son Ile 21 y 98, una de Ala 25; de igual manera podemos observar las interacciones repulsivas (líneas rojas), las cuales se dan con los residuos Ala 25, Cys 185, Val 95, la Ile 21 y la Ile 98. Finalmente, las interacciones estéricas son reportadas en la **Fig. 4C**, presentándose con Phe 99 y Val 95 principalmente.



Cas para concluir el presente trabajo, en la **Figura 5** se pueden observar las interacciones que existe entre el ligando m-cresol, que se encuentra presente en el amaranto, y el blanco, RXR $\alpha$ , observándose en la **Figura 5A**, las interacciones de hidrógeno con Arg 88 y Ala 80, las cuales son las más importantes para definir que el m-cresol es el que tiene mayor LE.



Finalmente, respecto al nutraceutico obtenido, podemos decir que la formulación mejor evaluada fue a la que se le agrego el saborizante (chocolate), indicándonos que el sabor de las dos formulaciones restantes no fue muy agradable al paladar de los jueces, ver **Figura 6**.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Calle-Domínguez, J. (2015). DESARROLLO DE ALIMENTOS PARA DIABÉTICOS. Ciencia y Tecnología de Alimentos, 71-80.
- Vust, L., & Vandamme, E. (1994). Nisin, a lantibiotic produced by *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*: properties, biosynthesis, fermentation and applications.
- En L. de Vust, & E. J. Vandamme, *Bacteriocins of lactic acid bacteria* (págs. 152-159). Londres: Blackie Academic and Professional.
- Díaz -Cervantes, E., Islas-Jácome, A., Rentería-Gómez, A., Robles, J., y Gámez-Montaño, R. (2015). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 1580.
- Gan, F. A. (2016). metabolic Control of Type 2 Diabetes by Targeting the GLUT4 Glucose Transporter: Intervention Approaches. Bentham Science Publishers, 3034 - 3049.
- Martín, A., Serrano, S., Santos, A., Marquina, D., & Vázquez, C. (2010). Bioluminiscencia bacteriana. *Reduca*, 3(5), 75-86.
- Miranda, A. (14 de Noviembre de 2018). Guanajuato, segundo estado con mas casos de diabetes . Guanajuato , Guanajuato, México .
- Reid, F., Ahmed, K., Waites, W., & Stewart, G. (1990). The rapid detection of antimicrobials using bioluminescent lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol*, 88.
- Salud, O. M. (2015). OMS. Obtenido de WHO wen site: [https://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/es/](https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/)