

Estudio computacional de la actividad antidiabetes cereales y semillas

E. Zarazúa-González¹, M. Castillo Campohermoso², C. J. Cortés-García³, J. E. Mejía-Benavides⁴, E. Díaz-Cervantes^{1*}

¹Departamento de Alimentos, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, 37975 Tierra Blanca, Guanajuato, México. e.diaz@ugto.mx*

²Centro de Investigación en Química Aplicada CIQA, C Departamento de Biociencias y Agrotecnología, Saltillo, México.

³Departamento de Enfermería y Obstetricia, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, 37975 Tierra Blanca, Guanajuato, México.

⁴Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México

RESUMEN

El uso de plantas medicinales, provenientes de la tradición oral y de la acuñada medicina tradicional, ha sido una de las prácticas por las cuales la humanidad ha podido desarrollar los conocimientos necesarios para curar y controlar ciertas enfermedades y plagas que atacan a cultivos alimenticios. Derivado de la importancia de compuestos bioactivos, presentes en alimentos y ciertas plantas, el uso de métodos computacionales de fitoquímicos con blancos-biológicos involucrados en una de las enfermedades crónicas más propagadas a nivel mundial, como es la diabetes. Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que el ácido 4-Hidroxi-benzoico, el ácido aspártico y el beta-ocimeno fitoquímicos presentes en plantas del desierto, cereales y semillas, pudieran regular los niveles de glucosa en sangre. Con lo anterior, se propone que los componentes de la harina pudieran coadyuvar en el tratamiento de la diabetes, con esto proponer dicha harina como posible nutraceutico.

Palabras clave: Diabetes, nutraceutico, docking, fitoquímicos

ABSTRACT

The use of medicinal plants, from the oral tradition and the coined traditional medicine, has been one of the practices by which humanity has been able to develop the necessary knowledge to cure and control certain diseases and pests that attack food crops. Derived from the importance of bioactive compounds, present in food and certain plants, the use of computational methods of phytochemicals with white biological involved in one of the most widespread chronic diseases worldwide, such as diabetes. The results obtained in the present work show that 4-Hydroxy-benzoic acid, aspartic acid and phytochemical beta-ocimeno present in desert plants, cereals, and seeds, could regulate blood glucose levels. With the above, it is proposed that the components of the flour could contribute to the treatment of diabetes, with this propose said flour as a possible nutraceutical.

Keywords: Diabetes, nutraceutical, docking, white-biological.

Área: Nutrición y Nutraceuticos

INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se aborda la actividad biológica de algunas plantas del desierto y un conjunto de cereales y semillas, enfocándonos por un lado en su actividad antidiabética, para la cual algunas de dichas plantas, cereales y semillas se utilizan desde tiempo atrás de manera tradicional.

Para entender más a fondo la primera actividad biológica a abordar se debe conocer que en la diabetes, se debe conocer que los transportadores de glucosa (GLUT's) se pueden clasificar en cuatro tipos (GLUT 1-4), los cuales facilitan 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 cardíacos 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 la fuente de energía, por lo tanto, el GLUT4 puede ser un potencial blanco (Gan, 2016).

Importancia de los cereales y semillas

Por otra parte, y como componente esencial del presente trabajo, cabe destacar que los cereales y semillas han sido la base de la dieta humana desde hace miles de años y contribuyen hasta en un 50% de la ingesta de fibra dietética (FEN, 2017). Es por eso que, en el presente trabajo, hemos empleado este tipo de productos primarios para evaluar sus moléculas activas contra la diabetes, considerando 5 cereales, de los cuales cada uno tiene una función importante a la enfermedad a tratar, que es la Diabetes,

Importancia de las plantas del desierto

Dichas plantas son parte de la medicina tradicional de la región, la cual es reconocida hoy como un recurso fundamental para la salud de miles de seres humanos; así como es considerada como una parte importante de la cosmovisión de pueblos indígenas y representa el conocimiento milenario sobre la madre tierra y el uso de plantas medicinales. La Organización Mundial de la Salud define a la medicina tradicional como "la suma total de los conocimientos, habilidades y practicas basadas en las teorías, creencias y experiencias propias de diferentes culturas, sean explicables o no, utilizadas tanto en el mantener la salud como en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades físicas y mentales", así mismos es catalogada como un componente esencial del patrimonio tangible e intangible de las culturas del mundo, un acervo de información, recursos y prácticas para el desarrollo, el bienestar y un factor de identidad de numerosos pueblos del planeta. (Jiménez. 2017)

En México tenemos más de 60 pueblos indígenas que representan un 10% aproximado de la población total, por lo que somos reconocidos como un país multiétnico y pluricultural, en el cual la medicina

tradicional es un fenómeno de la cultura nacional que tiene características propias. Hasta la fecha, se tienen registradas más de 300 especies vegetales de unas 70 familias diferentes, que según información etnobotánica registrada en el Herbario Medicinal del IMSS son usadas tradicionalmente para el tratamiento de la diabetes. Dentro de las plantas más recomendadas está el nopal, Guarumbo, Guácima, Cuajilote y la Tronadora (Jiménez. 2017).

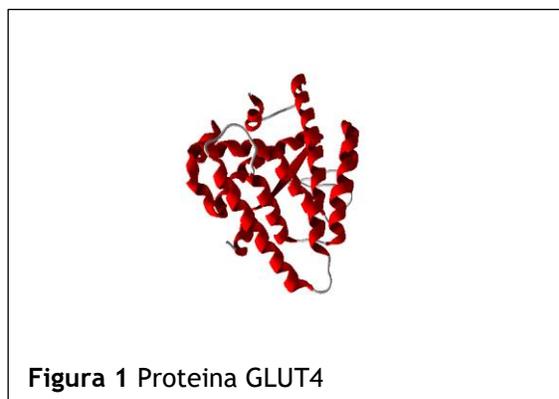
MATERIALES Y MÉTODOS

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 y de las plantas del desierto, con las proteínas involucradas en la diabetes basado en metodologías reportadas en la literatura (Díaz-Cervantes, 2015), empleando específicamente los paquetes computacionales:

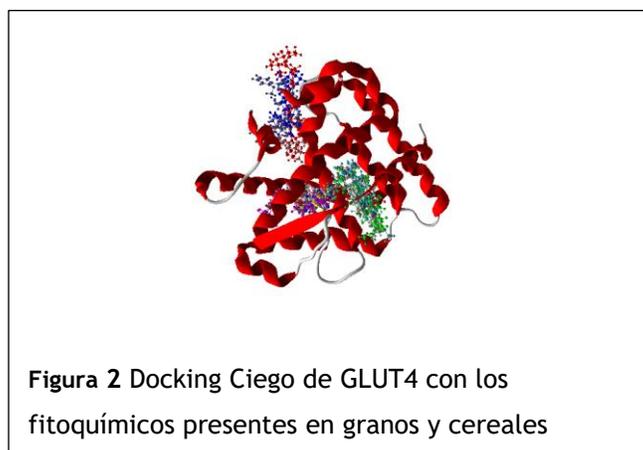
- Chimera (UCSF, 2004): para ajustar pH, eliminar solvente y corregir residuos de los blancos biológicos seleccionados.
- Gaussian 09 (Frisch et al., 2009): para optimizar los ligandos y asignarles cargas.
- Molegro Virtual Docker (Thomsen & Christensen, 2006): para, a través de la función de scoring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

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo los acoplamientos moleculares *in silico* correspondientes, se hizo una revisión bibliográfica extensa con la finalidad de encontrar una proteína (**Figura 1**) que estuviera implicada en el transporte de la glucosa en la sangre. A partir de lo anterior, se encontró que una de las proteínas involucradas en dicho proceso es la denominada GLUT4, cumple una función muy importante en personas con Diabetes *Mellitus* tipo 2, debido a que coadyuva a la insulina a llegar a los receptores de glucosa para posteriormente darle al paciente la energía necesaria que necesita durante el día.



Para comenzar con el *Docking*, primero se evaluaron las interacciones de los ligandos en toda la superficie de la proteína (*Docking Ciego*, ver **Figura 2**), estos últimos fueron 39 moléculas activas presentes en la harina multigrano. Derivado de lo anterior, se observa un acoplamiento de todos los ligandos en las 5 cavidades, de los cuales, 17 de ellos fueron acoplados en la Cavidad 1 siendo esta la más grande con un volumen de 98.816 A³; en la Cavidad 2 se acoplaron 13 ligandos, la cual tiene un volumen de 27.13 A³. Los ligandos restantes se acoplaron en las 3 cavidades faltantes.



En la **Tabla 1**, se reportan los valores de las principales energías de interacción ligando-receptor. A su vez, dicha tabla muestra el LE de -4.54 kcal/mol para el ligando co-cristalizado, cabe destacar que este ligando tuvo su mejor interacción en la Cavidad 1 pero se realizó la comparación de su LE en la Cavidad 2, siendo de forma general un ligando con una baja interacción, comparándolo con 4-hidroxybenzoico que presentó un LE de -8.12 Kcal/mol, seguido de los 12 ligandos restantes con un valor aproximado de -7 Kcal/mol, cada uno de ellos.

Después de tener los ligandos acoplados en cada una de las cavidades, se prosiguió a realizar un *Docking* específico para cada cavidad en donde hubo mayor interacción, en este caso fue en la Cavidad 1. A continuación se muestran las 3 mejores interacciones.

Tabla 1 Principales energías de interacción blanco-ligando (GLUT4) LE (Eficiencia del Ligando), HBond (Enlaces de Hidrogeno), Electro (Interacciones electrostáticas) y VdW (Interacciones de Van der Waals) >> especificar en la leyenda de la tabla quien es el blanco>>

Ligand	LE	HBond	Energy	Electro	VdW
Ác. 4-Hidroxi-benzoico	-8.12	-5.28	-73.12	-2.31	-24.78
Ácido Aspártico	-7.29	-3.50	-65.60	-0.82	-19.41
Ácido ferúlico	-7.85	-10.03	-109.94	-1.42	-35.01
Acido linoleico	-7.53	-3.63	-120.55	2.53	-25.65
Ácido palmítico	-7.26	-3.86	-130.64	-2.53	-14.98
Alfa-linolénico	-6.70	-3.44	-134.02	-1.77	-39.07
Arginina	-7.91	-8.39	-94.94	-2.32	-27.97
Avenantramidas	-6.05	-7.24	-133.01	-0.21	-37.55
B-sitosterol	-4.15	-0.79	-128.71	0.00	147.27

B-curamico	-7.70	-4.64	-92.35	-0.32	-29.97
Fenol	-7.84	-4.87	-54.86	-0.26	-19.08
Hidroquinona	-7.67	-3.79	-61.39	-0.33	-21.41
Lisina	-7.94	-9.16	-79.36	-1.17	-22.96
m-cresol	-7.84	-4.92	-62.73	0.10	-21.29
Piridoxina	-6.20	-6.84	-74.42	-0.59	-23.47
Resorcina	-7.69	-4.94	-61.54	-0.26	-20.83
Treonina	-7.21	-7.46	-57.71	-1.35	-1.17
Co-cristalizado	-4.54	-5.83	-118.02	0	58.12

Otra alternativa para regular los niveles de glucosa en sangre en pacientes con Diabetes Mellitus son las plantas medicinales usadas por culturas prehispánicas, sin tener los estudios suficientes en ese momento, pero ya identificaban cual era el mejor "remedio" para cada padecimiento o enfermedad.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que el ácido 4-Hidroxi-benzoico, el ácido aspártico y el beta-ocimeno son fitoquímicos presentes en plantas del desierto, cereales y semillas, que pueden regular los niveles de glucosa en sangre. Con lo anterior, se propone que los componentes de la harina pueden coadyuvar en el tratamiento de la diabetes, proponiéndose dicha harina como un posible nutracéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Fundación Española de la Nutrición, (2017). Datos actuales sobre las propiedades nutricionales de la avena. Recuperado de:
https://www.fen.org.es/storage/app/media/PUBLICACIONES%202017/INFORME%20AVENA_FEN_v2_2017.pdf Thomsen, R. & Christensen, M. (2006). *J. Med. Chem.*, 49, 3315-3321. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... Fox, D. J. (2009). Gaussian 09 (Versjon C.01). Wallingford CT
- Gan, F. A. (2016). metabolic Control of Type 2 Diabetes by Targeting the GLUT4 Glucose Transporter: Intervention Approaches. Bentham Science Publishers, 3034 - 3049.
- Yang, J. & Chen, C. (2004). *Proteins*, 55, 288-304.
- Jiménez A., A: (2017, julio-agosto). Medicina tradicional. *Boletín CONAMED – OPS*, pp. 30-35.

Peñuelas-Rubio, O., Arellano-Gil, M., Verdugo-Fuentes, A. A., Chaparro-Encinas, L. A., HernándezRodríguez, S. E., Martínez-Carrillo, J. L., & Vargas-Arispuro, I. D. C. (2017). Extractos de *Larrea tridentata* como una estrategia ecológica contra *Fusarium oxysporum radialis-lycopersici* en plantas de tomate bajo condiciones de invernadero. *Revista mexicana de fitopatología*, 35(3), 360-376.

Thatcher, L. F., Williams, A. H., Garg, G., Buck, S. A. G., & Singh, K. B. (2016). Transcriptome analysis of the fungal pathogen *Fusarium oxysporum* f. sp. *medicaginis* during colonisation of resistant and susceptible *Medicago truncatula* hosts identifies differential pathogenicity profiles and novel candidate effectors. *BMC genomics*, 17(1), 860

Organización Mundial de la Salud (2015). Diabetes. Recuperado de:
https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/