



Estudio In Silico de las Interacciones del Ácido Elálgico y los Aminoácidos de los Tejidos Humanos usando Química Cuántica

Oliver Guzmán Martínez¹

olivermarinez.12@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-9742-6141>

Tecnológico Nacional
México/ITS de Tepeaca
México.

Michelle Isasmendi Cortés

mich_isas@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8825-1485>

Tecnológico Nacional
México/ITS de Tepeaca
México.

Carolina Biviano Pérez

carolbip@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0003-3974-6216>

Tecnológico Nacional
México/ITS de Tepeaca
México.

Gilberto Dorantes Bautista

gido87@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6251-2093>

Tecnológico Nacional
México/ITS de Tepeaca
México.

Mariana Aguirre García

Mariana.ag@tepeaca.tecnm.mx

<https://orcid.org/0009-0007-4389-0364>

Tecnológico Nacional
México/ITS de Tepeaca
México.

Manuel González Pérez

m.gonzalez.perez@personal.edu.uttecammx

<https://orcid.org/0000-0001-8700-2866>

Universidad Tecnológica de Tecamachalco
Tecnológico Nacional
México/ITS de Tepeaca
México

RESUMEN

El ácido elálgico (AELG) es un metabolito en varias plantas y vegetales medicinales y se puede encontrar libre o como parte de la molécula más compleja (elagitaninos). Esta investigación tuvo como objetivo estudiar las interacciones de AELG y los aminoácidos (AA) en tejidos humanos. El software Hyperchem se utilizó como base para la química cuántica. Se tomó como base la teoría del coeficiente de transferencia de electrones (CTE). Los resultados arrojaron el AELG al fondo del pozo cuántico. Esta posición del AELG en el pozo cuántico se interpreta como una sustancia de acción prolongada. Los resultados de la caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de H (H1-NMR) y C13 (C13-NMR) coinciden con la superposición cuántica HOMO y LUMO de la AELG. Se concluye que AELG es una sustancia oxidante de los AA, muy similar al agente quimioterápico ciclofosfamida.

Palabras clave: ácido elálgico; aminoácidos; tejidos humanos; in silico.

¹ Autor principal.

Correspondencia: m.gonzalez.perez@personal.edu.uttecammx

In Silico Study Of The Interactions Of Ellagic Acid And Amino Acids In Human Tissues Using Quantum Chemistry

ABSTRACT

Ellagic acid (AELG) is a metabolite in various medicinal plants and vegetables and can be found free or as part of the more complex molecule (ellagitannins). This research aimed to study the interactions of AELG and amino acids (AAs) in human tissues. Hyperchem software was used as the basis for quantum chemistry. The electron transfer coefficient (CTE) theory was taken as a basis. The results threw the AELG to the bottom of the quantum well. This position of the AELG in the quantum well is interpreted as a long-acting substance. The results of the characterization by Nuclear Magnetic Resonance of H (H1-NMR) and C13 (C13-NMR) coincide with the HOMO and LUMO quantum superposition of the AELG. It is concluded that AELG is an oxidizing substance for AAs, very similar to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide.

Keywords: *ellagic acid; amino acids; human tissues; in silico.*

Artículo recibido 12 junio 2023

Aceptado para publicación: 12 julio 2023

INTRODUCCIÓN

El ácido elágico es un compuesto hetero tetracíclico orgánico resultante de la dimerización formal del ácido gálico por acoplamiento aromático oxidativo con la lactonización intramolecular de ambos grupos de ácido carboxílico del biaril resultante. Este ácido se encuentra en muchas frutas y verduras en mayor cantidad en frambuesas, fresas , arándanos y granada, el cual juega un papel importante como antioxidante, un aditivo alimentario, un metabolito vegetal, un inhibidor de EC 5.99.1.2 (ADN topoisomerasa), un inhibidor de EC 5.99.1.3 [ADN topoisomerasa (ATP-hidrolisising)], un inhibidor de EC 1.14.18.1 (tirosinasa), un inhibidor EC 2.3.1.5 Es un compuesto heterotetracíclico orgánico, una cetona cíclica, una lactona, un miembro de los catecoles y un polifenol. [1]

Por otra parte, en literatura de una actualización farmacológica describe que el ácido elágico es un metabolito que se encuentra presente en gran variedad de plantas medicinales y verduras y se puede encontrar de forma libre o como parte de la molécula más complejas (elagitaninas) y esta a su vez se metabolizan para liberar el ácido elágico y otros metabolitos como las urolitas, es importante mencionar las propiedades antioxidantes del ácido elágico son las principales responsables de muchas de sus actividades farmacológicas, sin embargo, existen otros mecanismos que inducen a que el AE esté implicado en efectos como son principalmente reducir el perfil lipídico y el metabolismo lipídico, alterar los mediadores proinflamatorios (factor de necrosis tumoral- α , interleucina-1 β , interleucina-6) y disminuir Estos eventos desempeñan un papel importante en los efectos anti aterogénicos, antiinflamatorios y neuro protectores del ácido elágico. [2]

Las metodologías utilizadas para obtener el ácido elágico es mediante extracción, en donde principalmente la fruta entera o cáscara fueron sometidas a extracción en el cual se empleó acetato de etilo como disolvente, fueron útiles para obtener extractos enriquecidos en ácido elágico y/o punicalaginas. Y posteriormente los ensayos antioxidantes y anti proliferativos demostraron que la capacidad antioxidante está directamente relacionada con el contenido fenólico, mientras que la actividad anti proliferativa se atribuye principalmente al ácido elágico. [3]

Sin embargo, también reportan un método acelerado de extracción con disolvente para recuperar el extracto crudo rico en polifenoles de la cáscara de rambután (*Nephelium lappaceum* L.), se utilizó una metodología de diseño y superficie de respuesta Box-Behnken para optimizar el proceso de extracción,

en donde se trabajaron con condiciones óptimas de temperatura, tiempo de extracción y concentración de etanol.[4]

Por otra parte, en la investigación donde se identificó y se cuantificó los compuestos fenólicos libres en granos de cacao, aplicaron tres métodos de tratamiento salino, hidrólisis ácida y alcalina para obtener diferentes formas de compuestos fenólicos. [5]

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, sin embargo, los tratamientos contra el cáncer con agentes quimioterapéuticos, la cirugía y la radiación no han sido muy efectivos para reducir la incidencia de cáncer y aumentar la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer. En los últimos años, los compuestos derivados de las plantas han atraído una atención considerable como remedios alternativos contra el cáncer para mejorar la prevención y el tratamiento del cáncer debido a sus bajas toxicidades, bajos costos y efectos secundarios, uno de los principales componentes fenólicos natural es el ácido eláxico (EA), los experimentos recientes in vitro e in vivo han revelado que EA provoca efectos anti carcinogénicos al inhibir la proliferación de células tumorales, inducir la apoptosis, romper la unión del ADN a los carcinógenos, bloquear la infección por virus e interrumpir la inflamación, la angiogénesis y los procesos de resistencia a los medicamentos necesarios para el crecimiento tumoral.[6]

En un estudio realizado, el resultado obtenido indica que los mecanismos de inducción de la apoptosis en las células cancerosas tratadas con ácido eláxico se asoció con una disminución de la producción de ATP, lo que es crucial para la viabilidad de las células cancerosas. [7]

Sin embargo, también lo reportado en otro estudio, describen los efectos que tienen los extractos de granada y el ácido eláxico en la proliferación de las células de cáncer de próstata y su potencial futuro.[8]

Por otra parte, en un estudio realizado describe la capacidad que tiene el ácido eláxico (EA) para modular una nueva vía, además de las propiedades anti proliferativas y pro-diferenciación, a través de un mecanismo que implica una disminución en la síntesis de eicosanoides y una regulación a la baja del sistema HO en el cáncer de próstata. [9]

Por último, en una investigación en donde se realizaron estudios in vitro, in vivo, in silico y de administración de medicamentos, los resultados demuestran que el ácido eláxico modula la expresión

de varios genes incorporados en el proceso de apoptosis y proliferación relacionado con el cáncer, genes relacionados con la inflamación y genes relacionados con la oxidación. Además, la formulación de ácido elágico en portadores compuestos de nanopartículas de lípidos, sílice, quitosano, hierro y albúmina sérica bovina obviamente mejoró la liberación estable y la entrega segura con pérdidas mínimas. Además, el análisis in silico demostró que el ácido elágico podía colocarse en una posición de ADP cristalino, en la cavidad profunda de la proteína diana, e interactuar estrechamente con los residuos del bolsillo de unión, lo que suprimió la disponibilidad de sustrato de la proteína. [10]

METODOLOGÍA

Se usó el software Hyperchem como base de la química cuántica. Se tomó como base la teoría del coeficiente de transferencia de electrones (CTE). Caracterizamos los 20 AAs del cuerpo humano y se contrastó con el AELG. Esta caracterización se hizo en forma pura, para calcular la estabilidad de cada AA y el ácido elágico; luego se hicieron los cálculos cuánticos de las interacciones de óxido-reducción y se elaboró una tabla de acuerdo con el pozo cuántico. A continuación, se hicieron sendos diagramas para resumir los CTEs de las caracterizaciones. Por último, se realizaron las interacciones óxido-reducción, pero en proteínas.

En cuanto a la caracterización clásica, se hizo H1- RMN y C13-RMN magnética nuclear teórica con el software ChemDraw.

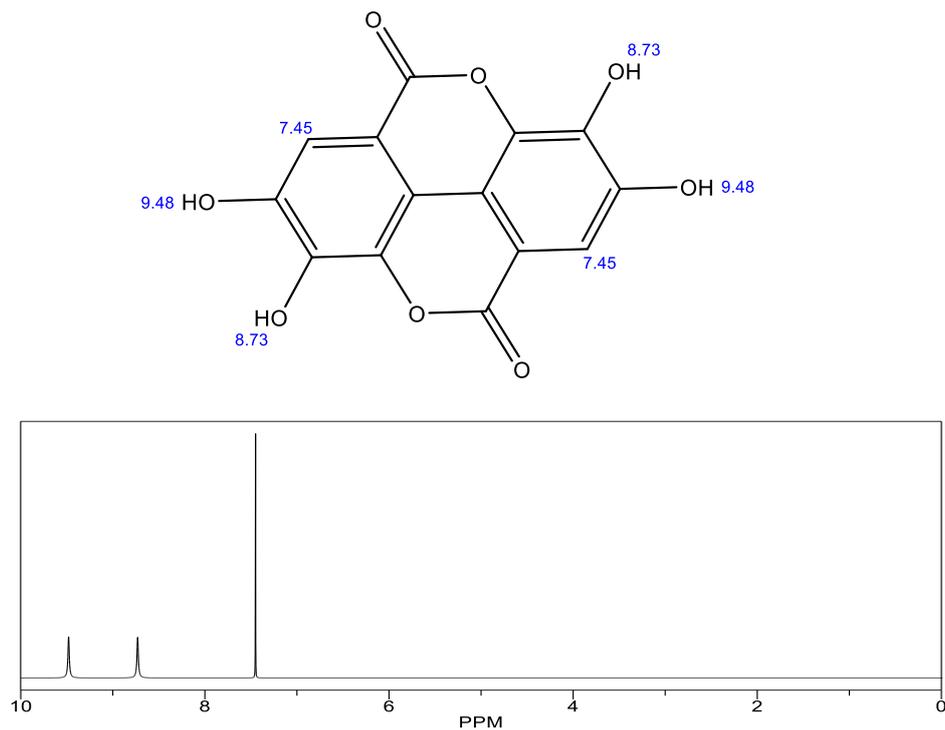
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización clásica.

En la figura 1 se presenta la caracterización por la técnica de H1- RMN magnética nuclear para hidrógenos. Se observan tres tipos de hidrógenos: A) Campo bajo 9.48 ppm. Estos hidrógenos son los más desprotegidos. B) 8.73 ppm. Estos hidrógenos tienen protección media. C) 7.45 ppm campo alto. Estos hidrógenos están más protegidos.

Con esta caracterización se puede decir que los hidrógenos en campo bajo son los más probables de sufrir un ataque de una base fuerte.

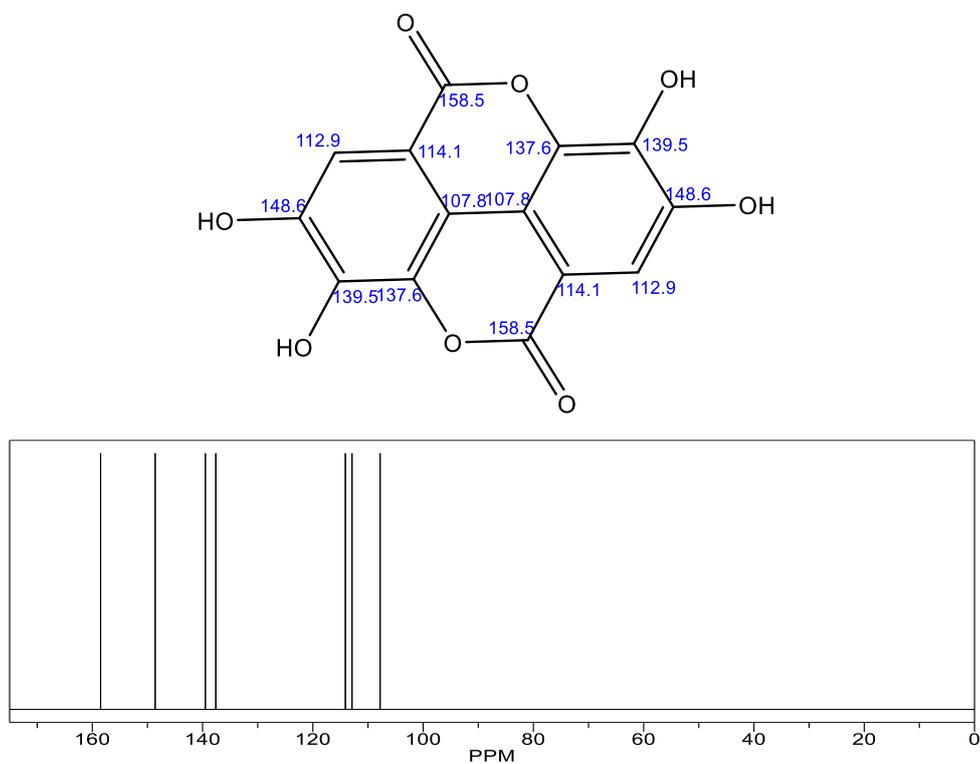
Figura 1. Caracterización H^1 -RMN.



En la figura 2 se presenta la caracterización del AELG con RMN- C^{13} . Se observan 7 tipos de carbonos.

El grupo del desplazamiento 158.5 ppm es el más desprotegido y lo tienen dos grupos carbonilos.

Figura 2. Caracterización C^{13} -RMN

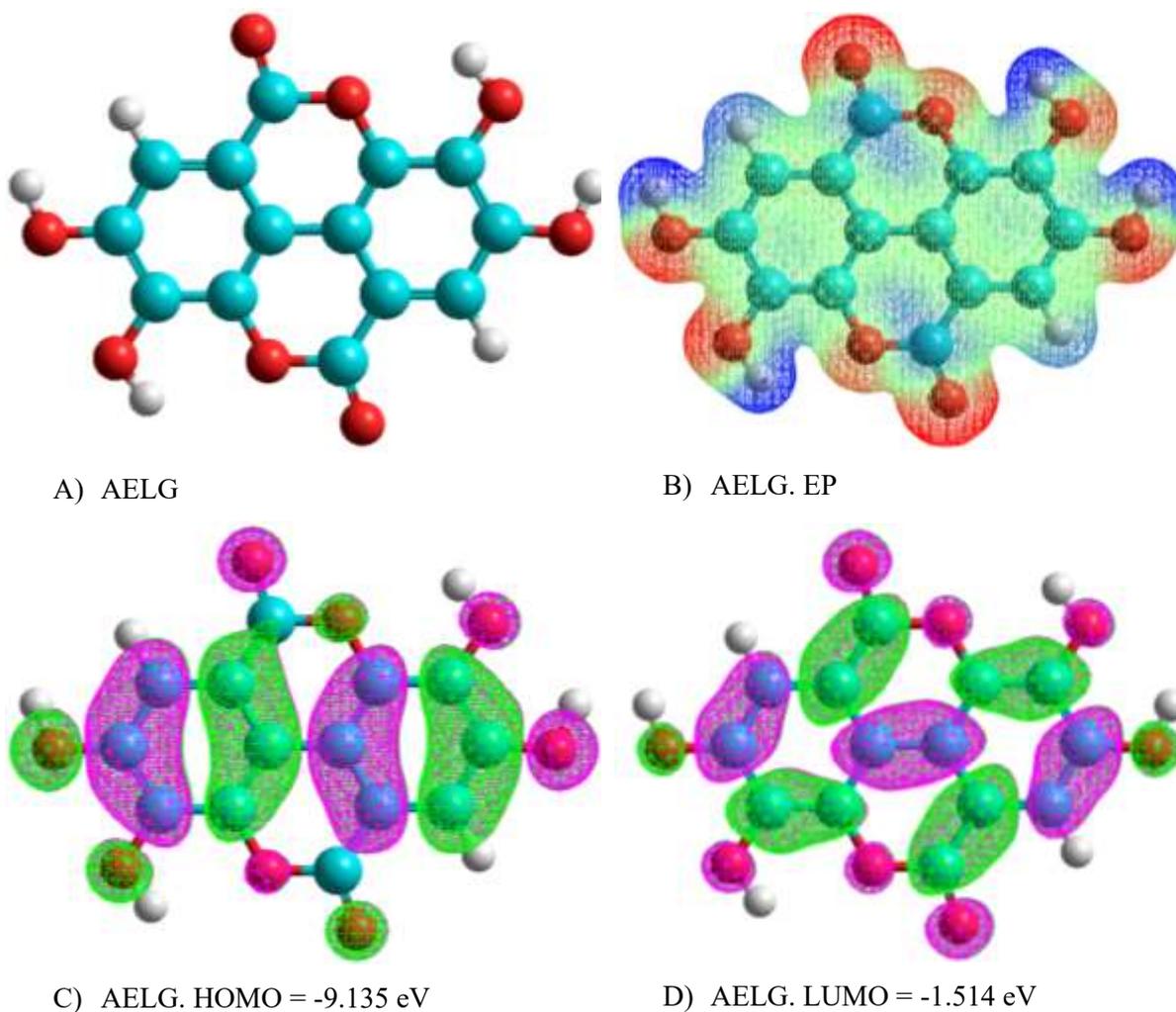


En las dos caracterizaciones, se puede ver que se presentan a campo bajo.

Caracterización cuántica.

En la figura 2 presentamos la caracterización cuántica del AELG. En el inciso A, podemos ver los átomos de la molécula: C = cian, H = blanco, O = rojo. En el inciso B, se muestran los polos del potencial electrostático. Negativo = rojo, Positivo = Azul y Neutral = verde. El inciso C muestra el HOMO y el inciso D) el LUMO.

Figura 2. A) Molécula del AELG: C = cian, H = blanco, O = rojo; B) polos del potencial electrostático. Negativo = rojo, Positivo = Azul y Neutral = verde; C) HOMO, D) LUMO.



Cálculos cuánticos.

$BG = |HOMO - LUMO|$, columna 6, tabla 1.

Equation 1

$EP = |(d^-) - (d^+)|$, columna 9, tabla 1.

Equation 2

$CTE = (BG)/(EP)$, columna 10, tabla 1.

Equation 3

Donde:

BG = banda prohibida.

EP = potencial electrostático.

CTE = coeficiente de transferencia electrónica.

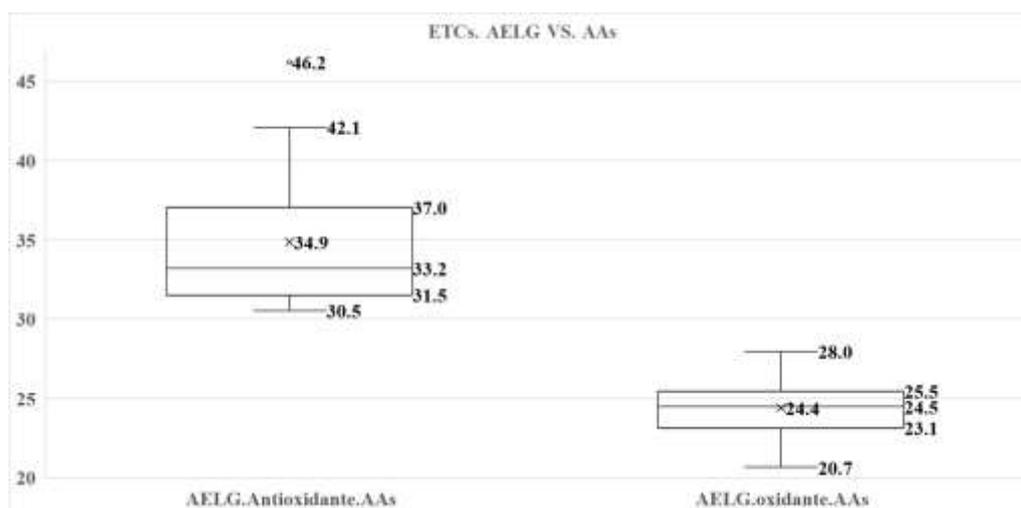
Tabla 1. CTEs de acuerdo con el pozo cuántico.

N	Agente Reductor	Agente Oxidante	HOMO	LUMO	BG	d-	d+	EP	CTE
21	Val	Val	-9.914	0.931	10.845	-0.131	0.109	0.240	45.188
20	Ala	Ala	-9.879	0.749	10.628	-0.124	0.132	0.256	41.515
19	Leu	Leu	-9.645	0.922	10.567	-0.126	0.130	0.256	41.279
18	Phe	Phe	-9.553	0.283	9.836	-0.126	0.127	0.253	38.879
17	Gly	Gly	-9.902	0.902	10.804	-0.137	0.159	0.296	36.500
16	Ser	Ser	-10.156	0.565	10.721	-0.108	0.198	0.306	35.037
15	Cys	Cys	-9.639	-0.236	9.403	-0.129	0.140	0.269	34.956
14	Glu	Glu	-10.374	0.438	10.812	-0.111	0.201	0.312	34.655
13	Ile	Ile	-9.872	0.972	10.844	-0.128	0.188	0.316	34.316
12	Thr	Thr	-9.896	0.832	10.728	-0.123	0.191	0.314	34.167
11	Gln	Gln	-10.023	0.755	10.778	-0.124	0.192	0.316	34.108
10	Asp	Asp	-10.370	0.420	10.790	-0.118	0.204	0.322	33.509
9	Asn	Asn	-9.929	0.644	10.573	-0.125	0.193	0.318	33.249
8	Lys	Lys	-9.521	0.943	10.463	-0.127	0.195	0.322	32.495
7	Pro	Pro	-9.447	0.792	10.238	-0.128	0.191	0.319	32.095
6	Trp	Trp	-8.299	0.133	8.431	-0.112	0.155	0.267	31.577
5	Tyr	Tyr	-9.056	0.293	9.349	-0.123	0.193	0.316	29.584
4	His	His	-9.307	0.503	9.811	-0.169	0.171	0.340	28.855
3	Met	Met	-9.062	0.145	9.207	-0.134	0.192	0.326	28.243
2	Arg	Arg	-9.176	0.558	9.734	-0.165	0.199	0.364	26.742
1	AELG	AELG	-9.135	-1.514	7.621	-0.109	0.206	0.315	24.193

Por razones de espacio, nosotros presentamos dos diagramas de bigotes y cajas en la figura 3. El primer diagrama situado a la izquierda y en la parte superior, representa a las interacciones de reducción o antioxidantes de AELG y los AAs del cuerpo humano; mientras que el diagrama situado en la parte inferior derecha representa a las interacciones de oxidación. No se observa intersección alguna entre los

dos diagramas. Esta observación nos lleva a pensar que el AELG es un excelente oxidante de los AAs del cuerpo humano. Por lo tanto, esta oxidación puede destruir al tejido de las células cancerosas.

Figura 3. Sendos diagramas de bigotes, el diagrama situado en la parte superior izquierda corresponde a las interacciones antioxidantes y el diagrama inferior izquierda muestran los CTEs de las interacciones oxidantes



CONCLUSIONES

Objetivo. Estudiar las interacciones del AELG y los AAs de los tejidos humanos.

Tesis. El AELG es un potente oxidante de los AAs de los seres humanos. Por lo tanto, puede destruir a los tumores cancerosos y neoplasias. Figura 3. Tiene un comportamiento parecido a la ciclofosfamida.

Corolario. El AELG es una sustancia de acción prolongada en el cuerpo humano. Esta acción prolongada se debe a su bajo CTE. Tabla 1. Este bajo CTE se presenta en el fondo del pozo cuántico.

Existe una superposición cuántica de HOMO y LUMO (figura 2C y 2D) que coincide con los campos bajos de la caracterización de H1- RMN Y C13-RMN.

Esta superposición cuántica nos lleva a predecir que el AELG forma esferas o micelas como sustancia hidratada o solvatada, según el caso.

AGRADECIMIENTOS

A los grandes científicos de la física y química cuántica. A los científicos computacionales que nos dieron el camino más fácil para visualizar en la frontera de la ciencia.

LISTA DE REFERENCIAS

- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 5281855, Ellagic Acid. Retrieved June 19, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ellagic-Acid>
- Ríos, JL., Giner, RM., Marín, M. and Recio, MC. (2018). A pharmacological update of ellagic acid. *Planta Medica*, vol. 84, n. 15, pp. 1068-1093. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0633-9492>
- Masci A, Coccia A, Lendaro E, Mosca L, Paolicelli P, Cesa S. Evaluación de diferentes métodos de extracción de fruta entera o cáscaras de granada y la actividad antioxidante y antiproliferativa de la fracción polifenólica. *Food Chem.* 1 de julio de 2016;202:59-69. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.01.106. Epub 2016 27 de enero PMID: 26920266.
- Klongdee S, Klinkesorn U. Optimización de la extracción acuosa acelerada de etanol para obtener un extracto crudo rico en polifenoles de la cáscara de rambután (*Nephelium lappaceum* L.) como antioxidante natural. *Sci Rep.* 2022 Dec 7;12(1):21153. doi: 10.1038/s41598-022-25818-7. PMID: 36477418; PMCID: PMC9729298.
- Oracz J, Nebesny E, Żyżelewicz D. Identificación y cuantificación de compuestos fenólicos libres y unidos contenidos en las fracciones de melanoidina de alto peso molecular derivadas de dos tipos diferentes de granos de cacao por UHPLC-DAD-ESI-HR-MSn. *Food Res Int.* 2019 Jan;115:135-149. doi: 10.1016/j.foodres.2018.08.028. Epub 2018 12 de agosto PMID: 30599925.
- Zhang HM, Zhao L, Li H, Xu H, Chen WW, Tao L. Progreso de la investigación sobre las acciones y mecanismos anticarcinogénicos del ácido elágico. *Cancer Biol Med.* 2014 Jun;11(2):92-100. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.02.004. PMID: 25009751; PMCID: PMC4069806.
- Jack N. Losso, Rishipal R. Bansode, Alfred Trappey, Hiba A. Bawadi, Robert Truax, In vitro anti-proliferative activities of ellagic acid, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, Volume 15, Issue 11, 2004, Pages 672-678, ISSN 0955-2863, <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.06.004>.
- Bell C, Hawthorne S. Ellagic acid, pomegranate and prostate cancer -- a mini review. *J Pharm Pharmacol.* 2008 Feb;60(2):139-44. doi: 10.1211/jpp.60.2.0001. PMID: 18237460.
- Vanella, L. ; Di Giacomo, C. ; Acquaviva, R. ; Barbagallo, I. ; Li Volti, G.; Cardile, V. ; Abraham,

- N.G.; Sorrenti, V. Efectos del ácido elágico sobre los factores angiogénicos en las células de cáncer de próstata. *Cánceres* 2013,
- Mohammadinejad A, Mohajeri T, Aleyaghoob G, Heidarian F, Kazemi Oskuee R. Ellagic acid as a potent anticancer drug: A comprehensive review on in vitro, in vivo, in silico, and drug delivery studies. *Biotechnol Appl Biochem.* 2022 Dec;69(6):2323-2356. doi: 10.1002/bab.2288. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34846078.
- González-Pérez, M. (2017). Quantum Theory of the Electron Transfer Coefficient. *International Journal of Advanced Engineering, Management and Science*, 3(10), 239932.
- Ahuactzin-Pérez, M., Tlecuitl-Beristain, S., García-Dávila, J., Santacruz-Juárez, E., González-Pérez, M., Gutiérrez-Ruíz, M. C., & Sánchez, C. (2018). A novel biodegradation pathway of the endocrine-disruptor di (2-ethyl hexyl) phthalate by *Pleurotus ostreatus* based on quantum chemical investigation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 147, 494-499.
- Ahuactzin-Pérez, M., Tlecuitl-Beristain, S., García-Dávila, J., González-Pérez, M., Gutiérrez-Ruíz, M. C., & Sánchez, C. (2016). Degradation of di (2-ethyl hexyl) phthalate by *Fusarium culmorum*: Kinetics, enzymatic activities and biodegradation pathway based on quantum chemical modeling pathway based on quantum chemical modeling. *Science of the Total Environment*, 566, 1186-1193.
- González-Pérez, M. (2017). Quantum modeling to determine the carcinogenic potential of aflatoxin B1 produced by *Aspegillus* sp and its metabolic derivate aflatoxin M1. *Mexican Journal of Biotechnology*, 2(2), 255-270.
- González-Pérez, M. (2015). Applied quantum chemistry. Analysis of the rules of Markovnikov and anti-Markovnikov. *International Journal of Science and Advanced Technology*, 5(5), 1-6.
- González-Pérez, M., Gonzalez-Martinez, D., González-Martínez, E. L., Pacheco-Bautista, D., & Medel-Rojas, A. (2018). Theoretical-Chemical-Quantum Analisis of Sarin Neurotoxicity. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(5), 173-180.
- Pérez, M. G., Soria, V. R., & Mioni, L. C. (2019). Demonstration of the Formation of the Caffeine-Dichloromethane-water Emulsion using Quantum Chemistry. *International Journal of Advanced Engineering, Management and Science*, 4(11), 268276.

- Leyva, H. S. V., Sesma, B. S. C., & Pérez, M. G. (2021). In silico analysis of the interactions of metformin vs. amino acids using quantum chemistry. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 10(6), 1565-1577.
- Olmos, N. L., Sánchez, C. D. C. P., Ramírez, M. A., Soria, R., Mioni, L. C., & Perez, M. G. (2018). Quantum chemical analysis of ethanol and its interaction with amino acids and dipeptides (carnosine). *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(10), 199-208.
- González-Pérez, M. (2017). Chemical-quantum Analysis of the Aggressiveness of Glucose and its Appeasement with ATP Inside the Cell, and Water as an Excellent Antioxidant. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 6(4), 95-99.
- Gonzalez-Perez, M., Briteño-Vázquez, M., García-Barrera, F. A., Ham-Tirado, A. K., López-Oglesby, J. M., Salazar-Amador, M. R., & Pacheco-García, P. F. (2016). Molecular interactions of nicotine and the nitrogenous bases of DNA and RNA calculated by improved quantum methods. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 5(3), 1778-1792.