

DOI: <https://doi.org/10.47300/actasidi-unicyt-2025-106>

ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE COMPUESTOS FENÓLICOS DEL GÉNERO *JUSTICIA* COMO INHIBIDORES DE LA MALTASA-GLUCOAMILASA EN DIABETES TIPO

Beltrán Jakes, Luisa Paulina

Universidad Autónoma de Sinaloa
Los Mochis, México

luisa.beltran.fim@uas.edu.mx

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0250-6411>

Soto Rojo, Rody Abraham

Universidad Autónoma de Sinaloa
Los Mochis, México

rody.soto@uas.edu.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2344-4689>

Landeros Martínez, Linda Lucila

Universidad Autónoma de Chihuahua
Chihuahua, México

lilanderos@uach.mx

Baldenebro López, Jesús Adrián

Universidad Autónoma de Sinaloa
Los Mochis, México

jesus.baldenebro@uas.edu.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-9552>

Glossman Mitnik, Daniel

Universidad Autónoma de Chihuahua
Chihuahua, México

daniel.glossman@cimav.edu.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9583-4256>

RESUMEN

La diabetes tipo 2 es la forma más común de esta enfermedad crónica, asociada a la deficiente regulación de glucosa en sangre, lo que genera complicaciones a largo plazo en el sistema circulatorio, nervioso e inmunitario. Su tratamiento farmacológico con inhibidores de la α -glucosidasa, como la Acarbosa, presenta limitaciones por costo y efectos secundarios, lo que motiva la búsqueda de alternativas naturales como la fitoterapia. En este trabajo se analizaron compuestos fenólicos presentes en especies del género *Justicia* (DXF, KMF, ENT y SCL), evaluados mediante cálculos de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) y simulaciones de Docking molecular. Se utilizaron seis funcionales, seleccionándose M06/6-31G(d) por su mayor concordancia estructural con datos cristalográficos. El análisis de reactividad química mostró que DXF y KMF presentan mayor propensión al intercambio electrónico en el sitio activo de la enzima maltasa-glucoamilasa (MGAM). El Docking reveló interacciones relevantes con el

residuo ASP203 y energías de unión destacadas, siendo DXF el compuesto con mayor afinidad (-8.6 kcal/mol). Estos resultados sugieren que DXF y KMF poseen un prometedor potencial terapéutico como inhibidores de MGAM, ofreciendo una alternativa natural para el control de la diabetes tipo 2.

Palabras clave: Diabetes tipo 2, DFT, Docking molecular, flavonoides, *Justicia*.

ABSTRACT

Type 2 diabetes is the most common form of this chronic disease, associated with impaired regulation of blood glucose, leading to long-term complications in the circulatory, nervous, and immune systems. Its pharmacological treatment with α -glucosidase inhibitors, such as Acarbose, has limitations due to cost and side effects, which motivates the search for natural alternatives such as phytotherapy. In this work, phenolic compounds from *Justicia* species (DXF, KMF, ENT, and SCL) were analyzed using Density Functional Theory (DFT) calculations and molecular docking simulations. Six functionals were tested, with M06/6-31G(d) selected for its best structural agreement with crystallographic data. The chemical reactivity analysis showed that DXF and KMF exhibited a higher tendency for electron exchange at the maltase-glucoamylase (MGAM) active site. Docking revealed relevant interactions with residue ASP203 and notable binding energies, with DXF being the compound with the highest affinity (-8.6 kcal/mol). These results suggest that DXF and KMF hold promising therapeutic potential as MGAM inhibitors, providing a natural alternative for the management of type 2 diabetes.

Keywords: DFT, flavonoids, *Justicia*, molecular docking, type 2 diabetes.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo, con más de 500 millones de personas afectadas. Su tratamiento implica retos médicos, sociales y económicos debido a las limitaciones de los fármacos convencionales, como la Acarbosa, que si bien es eficaz como inhibidor de la α -glucosidasa, presenta desventajas relacionadas con efectos secundarios y costos elevados. En este contexto, la fitoterapia surge como una alternativa prometedora, empleando compuestos naturales con menor toxicidad y mayor accesibilidad. El objetivo de este trabajo fue evaluar, mediante cálculos teóricos y simulaciones de Docking molecular, el potencial inhibitorio de compuestos fenólicos presentes en plantas del género *Justicia*, con la finalidad de proponer candidatos que contribuyan al control de la diabetes tipo 2.

2. MARCO CONCEPTUAL

Diversos estudios han reportado la actividad antidiabética de flavonoides y lignanos, los cuales pueden modular enzimas involucradas en la digestión de carbohidratos. En particular, especies del género *Justicia* han sido utilizadas de forma empírica en el tratamiento de la diabetes, destacando su potencial como fuente de metabolitos bioactivos. La enzima maltasa-glucoamilasa (MGAM) constituye una diana terapéutica relevante, ya que participa en la degradación final de los almidones a glucosa. La inhibición de MGAM reduce la absorción intestinal de glucosa y ayuda a controlar la hiperglucemia posprandial. Para comprender el mecanismo de acción de estos compuestos, los métodos basados en la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) permiten caracterizar su reactividad química, mientras que el Docking molecular facilita la predicción de interacciones ligando-enzima y la estimación de afinidades de unión.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron cálculos de estructura electrónica mediante la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) probando seis funcionales (B3LYP, CAM-B3LYP, M06, M06-2X, PBE0 y MN15-L). Tras comparar las geometrías obtenidas con estructuras cristalográficas, se seleccionó el nivel de cálculo M06/6-31G(d) por su mayor precisión. La reactividad química de los compuestos se evaluó mediante descriptores de DFT Conceptual, y posteriormente se realizaron

simulaciones de Docking molecular con la enzima maltasa-glucoamilasa (MGAM). El análisis incluyó la identificación de residuos aminoacídicos clave en el sitio activo, energías de unión y la transferencia de carga entre ligando y proteína. El software empleado fue Gaussian16 para los cálculos DFT y AutoDock Vina para el Docking molecular.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis de descriptores de reactividad mostró que DXF y KMF presentan mayor tendencia a la transferencia de carga en comparación con ENT y SCL. La estabilidad química de los compuestos sigue el orden DXF > KMF > ENT > SCL, lo que indica que DXF es más reactivo y con mayor potencial de interacción enzimática. El Docking molecular reveló energías de unión destacadas, con DXF (-8.6 kcal/mol) y KMF como los compuestos con mayor afinidad hacia MGAM. Se identificaron interacciones clave con los residuos ASP203, ASP327, ASP542 y ASP443, siendo ASP203 fundamental para la estabilización del complejo. Estos resultados sugieren que DXF y KMF poseen un alto potencial inhibitorio de MGAM, apoyando su valor terapéutico en el control de la glucosa posprandial.

Tabla 1. Comparación de las estructuras cristalográficas de los compuestos fenólicos con diferentes funcionales y el conjunto base 6-31G(d).

Funcional	Dihydroxiflavonol - Cristalografía						Enterolactona - Cristalografía			
	3', 4' Dihydroxiflavonol			Kaempferol			Enterodiol		Secoisolarisresinol	
	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Díedro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Díedro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace
B3LYP	93.27%	99.09%	96.04%	95.45%	99.11%	96.06%	98.78%	98.57%	98.76%	98.14%
CAM-B3LYP	96.13%	99.11%	96.04%	95.64%	98.44%	94.87%	99.16%	98.61%	98.97%	98.22%
M06	96.15%	99.10%	96.04%	95.54%	99.11%	96.06%	99.06%	98.60%	98.96%	98.29%
M06-2X	96.10%	99.10%	96.04%	95.57%	98.87%	96.00%	99.09%	98.63%	98.95%	98.28%
PBE0	96.24%	96.96%	96.04%	95.67%	98.44%	93.86%	99.17%	98.56%	99.02%	98.21%
MN15L	95.48%	98.40%	96.04%	96.54%	99.02%	96.06%	98.38%	98.52%	98.31%	98.24%

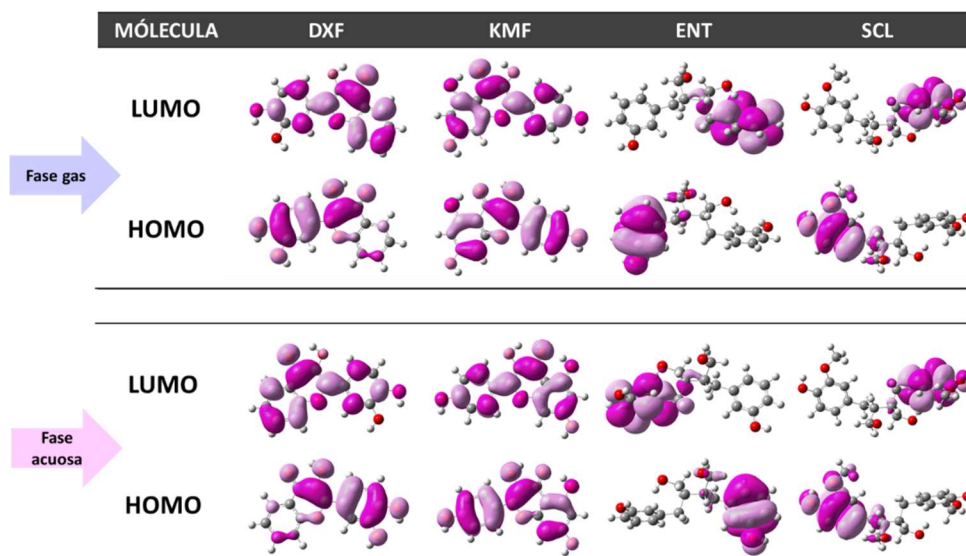


Figura 3. Orbitales Moleculares HOMO y LUMO para las estructuras moleculares de los compuestos fenólicos.

5. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos demuestran que los compuestos fenólicos DXF y KMF presentan una notable afinidad hacia la enzima MGAM, principalmente debido a interacciones con el residuo ASP203. La combinación de cálculos DFT y Docking molecular permitió establecer su reactividad química y capacidad de unión, lo que respalda su potencial como inhibidores naturales de la digestión de carbohidratos. En este sentido, especies del género Justicia representan una fuente prometedora de metabolitos con aplicación en el tratamiento complementario de la diabetes tipo 2. Este trabajo aporta evidencia científica que apoya el uso de la fitoterapia como alternativa viable y de menor costo frente a tratamientos farmacológicos convencionales.

REFERENCIAS

- Bafor, E. E., Omogbai, E. K. I., Okpo, S. O., Idu, M., & Oyemitan, I. A. (2019). Tocolytic activity assessment of the methanol leaf extract of *Justicia flava* Vahl (Acanthaceae) on mouse myometrial contractility and preliminary mass spectrometric determination of secondary metabolites. *Journal of Ethnopharmacology*, 243, 112094. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112094>
- Basha, S. K., & Kumari, V. S. (2012). In vitro antidiabetic activity of *Psidium guajava* leaves extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2(1), 98–100. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60023-0](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60023-0)
- Basados, A., Cis, E. N., López, J. M., & Ensuncho, A. E. (2013). Química Nova. *Química Nova*, 36(9), 1308–1317. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000900004>
- Cambizaca Mora, G. del P., Castañeda Abascal, I., & Sanabria, G. (2015). Sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus 2 en adolescentes de América Latina en 2000-2010. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 31(2), 217–231.
- Flores-Holguín, N., Frau, J., & Glossman-Mitnik, D. (2023). Understanding the chemical reactivity and biological properties of patellamides using theoretical and computational methods. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1229, 113965. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.113965>
- Garrido de Castro, L. (2014). Inhibidores de glucosidasas en alimentos. [Documento de referencia].
- Jiménez, G., Guerrero, R., Porras, J. L., & Vivas, R. (2001). Biological screening of plants of the Venezuelan Amazons. *Journal of Ethnopharmacology*, 77(1), 77–83. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00269-5](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00269-5)
- Lim, J., Ferruzzi, M. G., & Hamaker, B. R. (2022). Structural requirements of flavonoids for the selective inhibition of α -amylase versus α -glucosidase. *Food Chemistry*, 370, 130989. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130989>
- Ortiz-Andrade, R., Cárdenas, R., Villalobos-Molina, R., Castillo-España, P., Estrada-Soto, S., & Medina-Franco, J. L. (2012). Antidiabetic effects of *Justicia spicigera* Schltld (Acanthaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 455–462. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.06.046>
- Sim, L., Quezada-Calvillo, R., Sterchi, E. E., Nichols, B. L., & Rose, D. R. (2008). Human intestinal maltase-glucoamylase: Crystal structure of the N-terminal catalytic subunit and basis of inhibition and substrate specificity. *Journal of Molecular Biology*, 375(3), 782–792. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.10.071>
- Velásquez, M., Drosos, J., Gueto, C., Márquez, J., & Vivas-Reyes, R. (2013). Autodock-PM6 method to choose the better pose in molecular docking studies. *Revista Colombiana de Química*, 42(1), 1–8. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v42n1.37942>

Los autores del trabajo autorizan a la Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología (UNICYT) a publicar este resumen en extenso en las Actas del Congreso IDI-UNICYT 2025 en Acceso Abierto (Open Access) en formato digital (PDF) e integrarlos en diversas plataformas online bajo la licencia CC: Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

La Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología y los miembros del Comité Organizador del Congreso IDI-UNICYT 2025 no son responsables del contenido ni de las implicaciones de lo expresado en este artículo.