

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas
Escuela profesional de Ingeniería Biotecnológica



Interacción de metabolitos secundarios del Aloe
Vera como inhibidores potenciales de la dipeptidil
peptidasa-4 (DPP4) postulándolos como alternativas
a tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)

Tesis presentada por el Bachiller:

Quispe Ppacco, David Jonatán

Para Optar el Título Profesional de:

Ingeniero Biotecnólogo

Asesor:

Gómez Valdez, Badhin

Arequipa – Perú
2024

Contenido

Contenido	1
1 Introducción	3
2 Planteamiento de la Investigación	4
2.1 Problemática de la investigación	4
2.2 Pregunta de investigación	4
2.3 Justificación	5
2.4 Alcance	5
2.5 Objetivos	6
2.5.1 General	6
2.5.2 Específicos	6
2.6 Hipótesis	6
2.7 Variables e indicadores	7
2.8 Tipo y Nivel de Investigación	7
3 Antecedentes	8
3.1 Estado del Arte	8
4 Marco Teórico	12
4.1 Diabetes y desafíos actuales	12
4.2 Fundamentos Moleculares y Fisiopatológicos de la Dipeptidil-Peptidasa IV	13

4.3	Estrategias Farmacológicas Contemporáneas	14
4.4	El Aloe Vera como potencial recurso natural	14
4.5	Tecnologías computacionales para simulaciones moleculares	15
4.5.1	Modelado Molecular Avanzado	15
4.6	Tendencias de Investigación Emergentes	16
4.6.1	Desarrollo de objetivos	16
5	Planteamiento Metodológico	18
5.1	Lugar en donde se desarrollará la investigación	18
5.2	Ambientes por utilizar	18
5.3	Materiales	18
5.3.1	Hardware	18
5.4	Métodos	19
5.4.1	Interacción proteica en estado basal de la enzima DPP4	19
5.4.2	Generación de la base de datos de ligandos	20
5.4.3	Análisis de resultados por dinámica molecular y análisis estadístico	20
5.5	Flujograma de actividades	21
6	Cronograma y Presupuesto de la Investigación	22
6.1	Cronograma	22
6.2	Presupuesto	23

Capítulo 1

Introducción

La Diabetes se encuentra entre las diez enfermedades con alta mortalidad en adultos, presentando una prevalencia del 9,3% en el año 2019 y según predicciones se puede esperar un aumento del 0,9% para el año 2030.

Las investigaciones nos indican que existen otros blancos disponibles como lo es el tratamiento de la DMT2 aumentando la prevalencia de la activación de la vía de señalización dependiente de GLP1, evitando su inhibición por la enzima Dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) mencionada proteína puede inhibirse por diversos fármacos del grupo de las gliptinas, como lo es la Vildagliptina entre otras.

El objetivo de mencionadas investigaciones fueron el de encontrar diversos compuestos que puedan reducir la intervención farmacéutica o solo reducirla para poder ser reemplazada por algún metabolito proveniente de agentes naturales como lo son las plantas.

En esta investigación nos centraremos en el potencial de diversos metabolitos encontrados en el aloe vera para poder ser comparados y encontrar diferencias significativas entre el uso de los agentes farmacológicos y los agentes naturales. viendo las diferencias podremos afirmar si los agentes derivados del aloe vera podrían ser similares, o mejores que los agentes farmacológicos.

Capítulo 2

Planteamiento de la Investigación

2.1 Problemática de la investigación

Dentro de la problemática principal como lo es el aumento de la prevalencia de los casos de diabetes a nivel global, esto trae consigo problemas asociados como lo son las neuropatías, daño renal, retinopatías entre otras. Por otro lado se ha observado que la Metformina ha empezado a presentar algunos efectos secundarios en gente adulta como lo son malestares gástricos e intestinales los cuales han forzado a los tratamientos ayudarse del grupo de los fármacos como las gliptinas para poder ayudar a estos cambios siendo la solución la inhibición de la proteína DPP4.

Finalmente el consumo de fármacos seguirá en crecimiento durante este aumento de la prevalencia de Diabetes es por ello que es mejor optar por otras opciones aparte de los fármacos y tratamientos convencionales enfocándonos en la naturaleza, es por ello que haciendo un análisis de posibles inhibidores postulamos al aloe vera como uno de los posibles portadores de metabolitos secundarios que puedan contener compuestos que interaccionen a nivel del intestino y estómago con fundamento a los antecedentes que presenta mencionada planta frente a la diabetes.

2.2 Pregunta de investigación

Dentro del análisis de datos obtenidos de los antecedentes del aloe vera con la diabetes ¿Es posible mencionar que los metabolitos secundarios encontrados en el aloe vera presenten mayor capacidad inhibitoria que los fármacos convencionales que interactúan

con la proteína DPP4 para el control de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)?

2.3 Justificación

En el ámbito social, presentamos múltiples falencias en implementación de nuevas técnicas para el desarrollo de tratamientos, esto se demuestra en las estadísticas encontradas sobre la prevalencia de diabetes en el Perú cuyo estado predice un aumento de prevalencia de la enfermedad en estos años, es por ello que una de las soluciones es emplear nuevas tecnologías para que esta y muchas de las nuevos métodos brinden alternativas para poder emplear metabolitos naturales de plantas nativas del Perú, para así dar un respaldo de prevención y control de la enfermedad, que actualmente está en vías de crecimiento. Se ha visto que diversos métodos aplicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; pero notamos que, las nuevas tecnologías son la esperanza de evitar grandes gastos en el control de enfermedades y síntesis de fármacos, es por ello que, los resultados obtenidos nos abrirán paso a nuevas aplicaciones de plantas importantes empleadas actualmente como medicina ,alternativa al consumo excesivo de medicamentos sintéticos, finalmente al emplear de nuevas tecnologías computacionales en el tratamiento de la diabetes mellitus como lo es la bioinformática nos podría ayudar a encontrar respuesta a las las barreras de aplicación de tratamientos a personas cuya genética rechaza tratamientos convencionales. Es por ello, que considero, que reportes que nos ayuden a generar conciencia de cuidar la diversificación de la flora son necesarios debido a las aplicaciones que podemos encontrar en ellas, sin necesidad del uso de gasto económico en recursos para síntesis de medicamentos y reduciendo considerablemente contaminantes de suelo y agua.

2.4 Alcance

La presente investigación se desarrollará bajo un alcance descriptivo-correlacional, con el propósito de analizar comparativamente los metabolitos del aloe vera y los fármacos convencionales en relación con su poder inhibitorio de la proteína DPP4. El componente descriptivo permitirá caracterizar detalladamente las propiedades moleculares de los metabolitos del aloe vera, documentando sus características estructurales y comportamiento bioquímico. Simultáneamente, el enfoque correlacional facilitará el establecimiento de

relaciones sistemáticas entre los diferentes compuestos, permitiendo cuantificar y comparar su capacidad inhibitoria. Se contempla un análisis exhaustivo que incluirá la identificación de metabolitos activos, la evaluación de su potencial farmacológico y la determinación de correlaciones estadísticamente significativas entre los diferentes compuestos estudiados. El objetivo central radica en comprender la potencial eficacia del aloe vera como alternativa terapéutica en la modulación de la enzima DPP4.

2.5 Objetivos

2.5.1 General

Proponer la interacción de metabolitos secundarios del Aloe Vera como inhibidores potenciales de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) postulándolos como alternativas a tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)

2.5.2 Específicos

- Identificar las características metabólicas encontradas en la hidrólisis de la proteína GLP1 por la enzima DPP4 en sus estados basales
- Analizar y generar una base de datos de metabolitos de alto interés clínico proveniente del Aloe Vera al igual que de fármacos de alta importancia en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
- Cuantificar y comparar la capacidad inhibitoria de los metabolitos del aloe vera con fármacos convencionales utilizando softwares de biología computacional, determinando y evidenciando los mecanismos de interacción molecular.

2.6 Hipótesis

Los metabolitos encontrados en el aloe vera presentarán propiedades inhibitorias superiores a los fármacos comerciales usados en la primera línea para el tratamiento de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2).

2.7 Variables e indicadores

Tabla 2.1: Cuadro de variables

Variabes	Variable	Indicadores	Unidades
Independientes	Ligandos	Propiedades fisicoquímicas	IC50,ADMET
	Proteínas	Energía de interacción	de KDa
Dependientes	Binding Energy	Energía libre de Gibbs, Energía de interacción	KJ/mol
	Proximidad Molecular	Distancia entre átomos	Angstroms
	Dinámica Molecular	RMSD y RMSF	nm/ns

2.8 Tipo y Nivel de Investigación

El tipo de investigación usada para este análisis es básica siendo una investigación fundamental ya que nos da a conocer una alternativa que no tiene aplicación inmediata pero si unos resultados validados en el campo cuántico químico y fisicoquímicas, generando resultados para el avance de tecnologías que podrían ayudar a la optimización de tratamientos contra la DMT2

Capítulo 3

Antecedentes

3.1 Estado del Arte

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) representa uno de los mayores desafíos de salud pública contemporáneos [1]. Su prevalencia global ha ido en aumento, generando una necesidad urgente de estrategias terapéuticas innovadoras y alternativas [2]. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) han emergido como una línea terapéutica prometedora para el manejo de esta condición metabólica. Algunos libros como lo es publicado por "Exon Publications" donde se afirma que, la diabetes tipo 2 es una afección crónica caracterizada por la resistencia a la insulina y alteración de la secreción de insulina, lo que conduce a niveles elevados de glucosa en sangre. Esta publicación nos brinda información sobre la Diabetes Tipo 2. Sus explicaciones abarcan los tipos, factores de riesgo, epidemiología, causas, síntomas, fisiopatología, complicaciones, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de Diabetes Tipo 2. Dentro de este libro nos muestran algunas de las afecciones añadidas a la diabetes como lo es la falla renal, neuropatías, retinopatologías y afecciones estomacales como úlceras, entre otros[3].

Los inhibidores de DPP-4 han ganado reconocimiento significativo en el control glucémico de pacientes con DMT2 [4]. Estas moléculas actúan modulando la actividad enzimática de la dipeptidil peptidasa-4, lo que resulta en una mejora del metabolismo de la glucosa [5, 6]. Estudios recientes han destacado la importancia de explorar nuevas fuentes de inhibidores de DPP-4, especialmente aquellos derivados de origen natural [7, 8]. En este contexto, los metabolitos secundarios de plantas medicinales emergen como candidatos promisorios.

Dentro de el libro antes mencionado nos brindan las explicaciones del porque la diabetes es una afección de alta preocupación entre la sociedad, y es necesario encontrar soluciones inmediatas. En el Perú, también se encuentra una alta prevalencia como lo menciona, Alberto Guevara Tirado, autor del artículo titulado: Determinación del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en la población peruana. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2022. Él afirma que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad cuya causa implica factores endógenos y exógenos, representando un problema de salud pública mundial. En este trabajo observacional, analítico, retrospectivo y transversal. Analizó 29.000 adultos no diabéticos cuyos datos provinieron de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES 2022) para analizar el riesgo de DM2 en la población peruana. Obteniendo que existen alteraciones del índice de masa corporal como de presión arterial en adultos con alto riesgo de DM2, siendo mas común en hombres que en mujeres siendo un total del 49% de hombres y un 22.30% de mujeres, el autor también nos comenta que existe minima ayuda social mientras que sería beneficioso hacer estudios estadísticos generales para la detección de grupos de riesgo a nivel nacional constantemente.[1]

Aloe vera ha sido reconocida tradicionalmente por sus propiedades medicinales [9]. Algunos estudios previos demostraron el efecto antihiper glucémico de Aloe vera pero con resultados inconsistentes. Pero Indah et al en el artículo "The effect of Aloe vera on fasting blood glucose levels in pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis" tuvo como objetivo asumir cuantitativamente el efecto de Aloe vera en el ayuno de glucosa en sangre en la pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2 mediante un metaanálisis.[10] Se usaron como buscadores principales para analizar ensayos clínicos que pueden haber evaluado el aloe vera en el ayuno de glucosa en sangre publicado entre 2011 y 2021: PubMed, Scopus, Springer Link, Science Direct, Proquest, y Google Scholar. Se utilizó Aloe vera como la única intervención haciendo que el efecto agrupado de Aloe vera en la glucosa en sangre en ayunas se evaluó usando el modelo de efecto aleatorio, y el sesgo de publicación fue evaluado por las parcelas de Funnel y Fail Safe-N. En mencionado paper se tomaron los siguientes resultados, mostrando que el Aloe vera redujo significativamente la glucosa en sangre en ayunas (-0,35 [IC 95%, -1454, -0,616] mg/dL; p-0,001) en comparación con el control.

El aloe vera puede tener un efecto más notable en los hombres, IMC no superior a 30 mg/kg², diabetes mellitus tipo 2, administrado para una dosis superior a más de 8

semanas, dosis a 200 mg y administración de cápsulas. Sin embargo, se encontró una alta heterogeneidad en los estudios. Los que nos sugiere la productividad del Aloe Vera en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (*DMT2*).[9, 10]

Investigaciones específicas han identificado componentes moleculares de Aloe vera con potencial inhibidor de DPP-4. Prasannaraja et al. [11] documentaron un derivado dipirrólico que inhibe in vitro la enzima DPP-IV, proporcionando evidencia preliminary de su mecanismo de acción.

Existen algunos estudios experimentales que encontraron gran potencial en el aloe vera como tratamiento de la DMT2 como el titulado: Comparative Metabolic Properties of Aloe Vera Extracts and Sitagliptin in Diabetic Rats. En este artículo se compararon los efectos hipoglucemientes del aloe vera frente a los efectos de la Sitagliptina en ratas con diabetes. viendo que ambos tratamientos redujeron significativamente los niveles de glucosa en la sangre en ayunas, concluyendo en que el aloe vera presenta una gran aplicación frente a la DMT2.[12]

Aunque actualmente la investigación farmacéutica ha integrado estrategias computacionales avanzadas para el descubrimiento de compuestos inhibidores de DPP-4 [8, 13]. Estas metodologías incluyen: Cribado virtual, Modelado molecular Análisis de relación estructura-actividad (SAR) y Predicciones de ADMET, que nos ayudan a manejar gran cantidad de datos por significancia estadística y relevancia clínica. Estudios recientes han comenzado a explorar sistemáticamente los metabolitos de Aloe vera utilizando herramientas computacionales [14, 15]. Estas investigaciones buscan identificar y caracterizar moléculas con potencial inhibidor de DPP-4. La investigación de Kazeem et al. [16] destaca la importancia de los alimentos funcionales con potencial inhibidor de DPP-4 en el manejo de la DMT2, subrayando el papel de los metabolitos vegetales en las estrategias terapéuticas contemporáneas. Por otro lado, Kathiraven et al. [17] exploraron la relación entre inhibidores de DPP-IV en el tratamiento de la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, ampliando la comprensión de sus potenciales beneficios terapéuticos.

A pesar de los avances prometedores, persisten desafíos significativos como la estandarización de extractos de Aloe vera elucidación completa de mecanismos moleculares, desarrollo de preparaciones farmacéuticas optimizadas y estudios clínicos de mayor escala y robustez. Es por ello que podemos concluir afirmando que la investigación emergente sugiere que los metabolitos secundarios de Aloe vera representan una línea de investigación prometedora para el desarrollo de nuevos inhibidores de DPP-4 [5, 6]. Sin embargo, se

requieren estudios adicionales para validar completamente su potencial terapéutico.



Capítulo 4

Marco Teórico

4.1 Diabetes y desafíos actuales

Actualmente la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es una de las mas grandes preocupaciones epidemiológicas globales. Según estadísticas revisadas en el campo de la salud pública revelan una progresión alarmante de esta enfermedad metabólica que trasciende las fronteras geográficas y socioeconómicas. En el contexto latinoamericano, investigaciones demuestran la creciente prevalencia de la DM2, particularmente en poblaciones con características demográficas y genéticas específicas, especialmente en sectores con pocos recursos de salud.

La complejidad de esta enfermedad radica no solo en su impacto directo sobre la salud individual, sino en sus profundas implicaciones socioeconómicas. El incremento sostenido de casos de DM2 representa una carga significativa para los sistemas de salud, generando costos directos e indirectos que afectan tanto a individuos como a comunidades enteras.

Siendo la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) una de las afecciones más comunes en el campo de la salud pública por los resultados encontrados en diversos estudios es prioridad de la comunidad científica el encontrar soluciones y alternativas que puedan acortar o controlar la evolución de tan preocupante epidemia silenciosa como lo nombran algunos autores.

4.2 Fundamentos Moleculares y Fisiopatológicos de la Dipeptidil-Peptidasa IV

A nivel molecular, la Diabetes Mellitus Tipo 2 se configura como un fenómeno multifactorial caracterizado por alteraciones complejas en los mecanismos de señalización metabólica. La proteína dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) emerge como un elemento central en esta intrincada red de procesos bioquímicos, debido a la forma en la que esta se relaciona con la recepción de glucosa celular y mecanismos que nos ayudan a poder controlar el nivel de glucosa en la sangre. Esta proteína presenta una afinidad por moléculas peptídicas como lo son las incretinas que ayudan al metabolismo de ATP en las células.

Algunas investigaciones como las realizadas por Kathiraven, han profundizado en la comprensión de los mecanismos por los cuales los inhibidores de DPP-IV intervienen no solo en el control glucémico, sino también en las potenciales manifestaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes. Esto debido a que la DPP4 actúa como una enzima proteolítica crucial que degrada hormonas incretinas fundamentales como el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP), que estas a su vez están relacionadas a la fisiología principal de la generación de energía celular como controladores de la admisión de glucosa y la regulación de canales iónicos.

Esta catálisis o digestión enzimática genera la activación de las proteínas transportadoras de glucosa, mencionadas proteínas tienen el objetivo de habilitar el mecanismo de generación de ATP, es decir que si esta digestión existe por la disminución de las incretinas estaríamos teniendo mayor concentración de glucosa en el medio, es por ello la importancia de la inhibición de la proteína DPP4 para que las incretinas de los pacientes que presentan DM2 mantengan funcionando la línea metabólica de generación de ATP. En otras palabras, esta degradación enzimática impacta directamente en la capacidad del organismo para mantener una homeostasis glucémica equilibrada, alterando la secreción de insulina, la sensibilidad de los tejidos y los mecanismos de regulación metabólica.

4.3 Estrategias Farmacológicas Contemporáneas

La evolución de las estrategias terapéuticas para el manejo de la DM2 ha experimentado transformaciones significativas en las últimas décadas. Se han documentado exhaustivamente la síntesis de moléculas inhibidoras de DPP-4, destacando los avances en el desarrollo de compuestos cada vez más selectivos y con perfiles de seguridad optimizados, aparte de ser enfocados como un tratamiento complementario a tratamientos convencionales como por ejemplo a la metformina, que un fármaco muy usado para el control del avance de DM2.

Han realizado contribuciones fundamentales en la comprensión de las relaciones estructura-actividad de estos inhibidores. Sus estudios revelan la complejidad inherente al diseño de moléculas que cumplan simultáneamente criterios de eficacia, selectividad y tolerancia. Este análisis será controlado por los perfiles de Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad (ADMET) los cuales son normas que validan el uso de los ligandos e interacciones con las proteínas evaluando su farmacocinética y farmacodinámica.

4.4 El Aloe Vera como potencial recurso natural

Diversos análisis toman al Aloe vera como una fuente prometedora de compuestos bioactivos con potencial terapéutico. Las múltiples perspectivas emergentes en la biosíntesis y bioactividades de los metabolitos secundarios de esta planta, ampliando el horizonte de investigación más allá de los enfoques farmacológicos tradicionales.

Según algunos estudios en especial el desarrollado por Ushasree et al. encontraron propiedades antivirales, inmunomodulatorias, antiinflamatorias, antidiabéticas y metabolitos capaces de inhibir enzimas. Uno de los focos de investigación son metabolitos como la Aloina, Aloesin entre otros. Por ejemplo, existen contribuciones pioneras al identificar un derivado dipirrólico del Aloe vera con capacidades inhibitorias documentadas sobre la enzima DPP-IV, validando experimentalmente el potencial de los extractos naturales en el abordaje terapéutico de la diabetes.

4.5 Tecnologías computacionales para simulaciones moleculares

El campo de las simulaciones moleculares con recursos computacionales como son los softwares de dinámicas moleculares, programas de cálculos cuánticos entre otros ayudan a reducir el error de generar un resultado innecesario cuando se desea encontrar interacciones entre proteínas y ligandos o simular entornos de interacción entre proteínas, esto ayuda a acercarnos más a un resultado que ayudaría a reducir los costos de diversos materiales acortando el gasto económico entre otros aspectos.

Como se expuso en el párrafo anterior, las tecnologías computacionales actuales representan actualmente una revolución metodológica en la investigación farmacológica. Algunos investigadores presentaron enfoques innovadores que integran aprendizaje automático y simulaciones de dinámica molecular para el descubrimiento de compuestos con potencial terapéutico. Otros desarrollaron estrategias de cribado virtual que permiten analizar sistemáticamente derivados de flavonoides naturales, reduciendo significativamente los tiempos y costos asociados con las metodologías experimentales tradicionales. Como puede observarse en los antecedentes existen muchas ventajas que nos ofrecen las diferentes estrategias computacionales

4.5.1 Modelado Molecular Avanzado

Los estudios computacionales contemporáneos ofrecen herramientas de una precisión sin precedentes. Por ejemplo, Suleiman et al. Han demostrado la capacidad de las simulaciones moleculares para predecir interacciones proteína-ligando con niveles de detalle que superan ampliamente las aproximaciones experimentales convencionales. Esto podría complementarse con estudios realizados por Maya y Yadav que han expandido estas metodologías incorporando perfilados ADMET que permiten evaluar no solo la potencial actividad inhibitoria, sino también parámetros fundamentales como biodisponibilidad, toxicidad y estabilidad metabólica. Finalmente podemos afirmar con toda seguridad que las ventajas que nos ofrecen las simulaciones computacionales son mas que una opción una ventaja que nos ayudará en la reducción de costos y reducción de errores experimentales.

4.6 Tendencias de Investigación Emergentes

Existen diversas aplicaciones novedosas como lo son los análisis detallados de derivados o las pruebas de screenings para encontrar metabolitos que presentan capacidad inhibitoria en la enzima DPP4. Como las encontradas por Masyita; que nos muestra que los agentes moleculares derivados de las moléculas como la emodina que se encuentra en las raíces del aloe vera, que presentan modificaciones sutiles, pueden incrementar significativamente la potencia inhibitoria sobre la DPP4. Sin embargo otros autores amplían el espectro de exploración incorporando extractos de fuentes vegetales diversas, evidenciando que la naturaleza continúa siendo una fuente inexplorada de potenciales agentes terapéuticos.

Luego de lo declarado podemos afirmar que las fuentes de metabolitos como las plantas presentan varias aplicaciones que aun no han sido desarrolladas completamente, es por ello que en esta investigación se plantea el objetivo de centrarnos en la mayoría de metabolitos encontrados en el aloe vera con aplicaciones clínicas para luego ser comparadas con los agentes farmacéuticos comúnmente recetados para el tratamiento de la DMT2 como lo son los fármacos de la familia de las -gliptinas, cuyo mecanismo es el de inhibir la proteína DPP4 y servir como tratamiento complementario a otros mayormente usados por el sector salud.

4.6.1 Desarrollo de objetivos

La presente investigación se fundamenta en la necesidad de desarrollar alternativas terapéuticas que combinen eficacia, seguridad, accesibilidad y origen natural. La integración de metabolitos de Aloe vera con técnicas avanzadas de biología computacional representa una aproximación innovadora y multidisciplinaria para abordar los desafíos del tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. En estas aplicaciones se presentan diversos tipos de experimentos que presentan resultados prometedores generando el fundamento que el Aloe Vera presenta metabolitos con aplicación en inhibición de enzimas como lo es en este caso, la DPP4.

Existe mucha información que afirma que la DPP4 es un blanco util en el tratamiento de la DMT2 y existen medicamentos de primera línea que interactúan con ella para producir su inhibición, pero asegurar un futuro libre de acceso farmacéutico usando

derivados naturales como lo es el aloe vera podría reducir la demanda de fármacos y generar mayor investigación sobre plantas que presenten metabolitos similares que puedan ayudar a las diversas sociedades a generar una independencia de fármacos sintéticos y complementar los tratamientos comunes con diversos extractos naturales reduciendo la carga química que presenta normalmente un paciente con DMT2.



Capítulo 5

Planteamiento Metodológico

Para la metodología se optó por el campo computacional usando softwares especializados en lo que es interacciones y dinámicas moleculares

5.1 Lugar en donde se desarrollará la investigación

El lugar donde se desarrollará esta investigación es en Centro de Investigación en Ingeniería Molecular (CIIM) autorizado y supervisado por el Dr. Badhin Gómez Valdez

5.2 Ambientes por utilizar

Se usaran los ambientes asociados al centro de investigación cuya estación de trabajo está preparada y optimizada para generar los resultados esperados dentro de la preparación, dinámica y análisis molecular.

5.3 Materiales

Para esta investigación se han de requerir computadores óptimos para los cálculos cuánticos que se tienen que llevar a cabo:

5.3.1 Hardware

- Procesador AMD Ryzen 9

- Placa madre X570 gaming
- GPUs NVIDIA 3080 y NVIDIA 2080
- sistemas de ventilación optimizados
- Fuente de poder de Seasonic 80 Plus Gold

5.4 Métodos

5.4.1 Interacción proteica en estado basal de la enzima DPP4

Para ello haremos uso de los softwares de predicción de modelos proteicos como lo es el modeller integrado en el software Chimera X al igual que AlphaFold3 que tienen la finalidad de predecir el estado de la proteína por comparación.

El primero objetivo a cumplir es la extracción de la proteína de una base de datos como lo es Protein Data Bank (PDB) luego de encontrar la enzima adecuada verificando la mejor valoración según bibliografía procedemos a realizar la construcción de la molécula si lo necesita, posterior a ello procedemos a la búsqueda de la proteína blanco como lo es el Péptido Parecido al Glucagón (GLP1) de la misma forma valoramos por búsqueda bibliográfica los estadios de la molécula y usamos softwares de modelado si esto lo requiere, Softwares como AlphaFold que mejora considerablemente al tenerlo integrado a la máquina donde se trabajará el modelado de las proteínas.

Después de haber realizado la limpieza de las proteínas y completado todos los residuos a utilizar si estos lo requieren. Generamos dinámicas moleculares usando GROMACS como software y OPLS como campo de fuerza a las proteínas por separado, esto con el fin de estabilizar ambas proteínas y encontrar su estado basal independiente gracias a los gráficos de dinámica. Posterior a ello procederemos a la interacción proteica esto se realizará con un dockeo a nivel citoplasmático como es normalmente, en este caso mantenemos la GLP1 estable mientras que la enzima dse aproxima como ligando, normalmente mientras más veces repita el Autodock vina presenta mejor probabilidad estadística de brindar un resultado estable donde podemos afirmar el valor inhibitorio en estado basal de ambas moléculas cuando interaccionan en el estado de catálisis enzimática.

5.4.2 Generación de la base de datos de ligandos

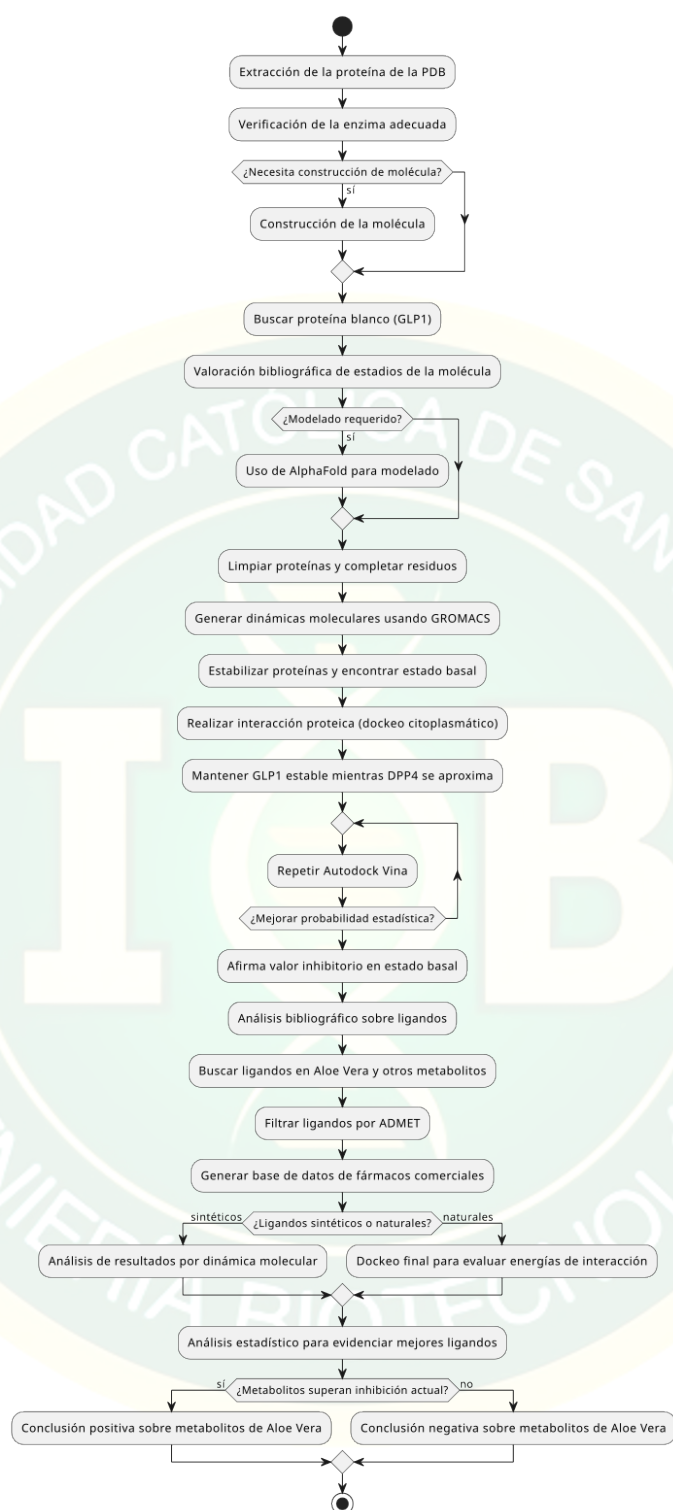
Para este punto se requiere del análisis de bibliografía especializada en ligandos de interés como pueden ser ligandos encontrados en el Aloe Vera con aplicaciones antidiabéticas pero también los ligandos encontrados para otras funciones podrían ser resultados favorables es por ello que hacemos una búsqueda de aproximadamente 113 metabolitos gracias a diferentes bases de datos los cuales serán filtrados por bibliografía y por el estándar ADMET que nos ayudará a buscar los mejores resultados para tener valores altos de druagabilidad protética y así generar la inhibición de DPP4.

Finalmente usaremos la base de datos de estudios previos farmacológicos que nos agreguen la mayor cantidad de fármacos comerciales sintetizados con la finalidad de generar la inhibición de DPP4. Estos fármacos presentan a la familia de las gliptinas como una de las más importantes pero se agregarán muchos mas dependiendo del análisis bibliográfico y el filtro ADMET que nos ayudará a buscar estadísticamente los mejores resultados para la interacción como ligandos inhibidores de la actividad enzimática de la DPP4.

5.4.3 Análisis de resultados por dinámica molecular y análisis estadístico

Dependiendo de los resultados generaremos un análisis de los mejores ligandos tanto de los ligandos sintéticos como de los de procedencia natural ya que la liste ha reducido considerablemente se pude realizar un ultimo dockeo con el fin de encontrar diferencias en las energías de interacción ya que de esta evaluación se generará un análisis estadístico para evidenciar los mejores ligandos con mejor potencial inhibitorio decidiendo finalmente si los metabolitos extraídos del aloe vera podrían superar la inhibición de los actuales fármacos usados para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

5.5 Flujograma de actividades



Capítulo 6

Cronograma y Presupuesto de la Investigación

6.1 Cronograma

Actividades	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Postulación del proyecto de tesis												
Regulación de correcciones												
Generación de recursos												
Análisis preliminares												
Optimización de código												
Dinámicas moleculares												
Virtual screening y filtro de la data												
Docking molecular seleccionado												
Análisis de energía y resolución de posibles errores												
Reporte de resultados e inicio de redacción												

6.2 Presupuesto

- Procesador AMD Ryzen 9 ($S/.2,219.00$)
- Placa madre X570 gaming ($S/.1,242.00$)
- GPUs NVIDIA 3080 y NVIDIA 2080 ($S/.3,185.00$)
- sistemas de ventilación optimizados ($S/.518.00$)
- Fuente de poder de Seasonic 80 Plus Gold ($S/.563.00$)
- Accesorios Fungibles (refrigeraciones, memorias) ($S/.2,000.00$)
- Mantenimiento ($S/.1,773.00$)

El total a utilizar sería un presupuesto de $S/.11,500.00$.

Список литературы

- [1] Alberto Guevara Tirado. «Determinación del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en la población peruana. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2022». В: Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 58.1 (апр. 2024), с. 34–40. ISSN: 0325-5247. DOI: 10.47196/diab.v58i1.727.
- [2] A.P. Rachin и др. «Diabetic Polyneuropathy: from Pathogenesis to Therapy and Prevention (to Help the General Practitioner)». В: Comorbidity neurology 1.3 (сент. 2024), с. 101–108. ISSN: 3034-185X. DOI: 10.62505/3034-185x-2024-1-3-101-108.
- [3] Exon Publications. Diabetes tipo 2: Educación Pública. Под ред. Brisbane (AU). Exon Publication, окт. 2024. DOI: <https://doi.org/10.36255/type-2-diabetes-public-education>.
- [4] Ayu Masyita и др. «Emodin derivatives as novel potent DPP-4 inhibitors: Design, synthesis, and in vitro evaluation». English. В: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 735 (нояб. 2024). ISSN: 0006-291X. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.150867.
- [5] Shipra Singhal и др. «Recent advances and structure-activity relationship studies of DPP-4 inhibitors as anti-diabetic agents». В: Bioorganic Chemistry 146 (май 2024), с. 107277. ISSN: 0045-2068. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107277.
- [6] Dong-Wei Shao, Li-Jie Zhao и Jin-Feng Sun. «Synthesis and clinical application of representative small-molecule dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM)». В: European Journal of Medicinal Chemistry 272 (июнь 2024), с. 116464. ISSN: 0223-5234. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116464.
- [7] Maya и Raj KS Yadav. «Molecular Docking and ADMET Profiling of Novel Human Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors of Natural Origin from Dalbergia

sissoo: In Silico Prediction in Antidiabetic Potential». B: International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research (сент. 2024), с. 841—854. ISSN: 0975-248X. DOI: 10.25004/ijpsdr.2024.160512.

- [8] Sandra De La Torre и др. «Computational approaches for lead compound discovery in dipeptidyl peptidase-4 inhibition using machine learning and molecular dynamics techniques». B: Computational Biology and Chemistry 112 (окт. 2024), с. 108145. ISSN: 1476-9271. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2024.108145.
- [9] Mrudulakumari Vasudevan Ushasree и др. «New opportunities and perspectives on biosynthesis and bioactivities of secondary metabolites from Aloe vera». B: Biotechnology Advances 72 (май 2024), с. 108325. ISSN: 0734-9750. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2024.108325.
- [10] Indah Budiastutik и др. «The effect of *Aloe vera* on fasting blood glucose levels in pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis». English. B: JOURNAL OF PHARMACY & PHARMACOGNOSY RESEARCH 10.4 (июль 2022), с. 737—747. ISSN: 0719-4250.
- [11] C. Prasannaraja и др. «A dipyrrole derivative from Aloe vera inhibits an anti-diabetic drug target Dipeptidyl Peptidase (DPP)-IV in vitro». B: Preparative Biochemistry; Biotechnology 50.5 (январь 2020), с. 511—520. ISSN: 1532-2297. DOI: 10.1080/10826068.2019.1710712.
- [12] Maleeha Zafar Sobia Javaid. «Comparative Metabolic Properties of Aloe Vera Extracts and Sitagliptin in Diabetic Rats». B: Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC) (2022). DOI: <https://doi.org/10.37939/jrmc.v26i3.1746>.
- [13] Gen Lu и др. «Virtual screening strategy for anti-DPP-IV natural flavonoid derivatives based on machine learning». B: Journal of Biomolecular Structure and Dynamics 42.13 (июль 2023), с. 6645—6659. ISSN: 1538-0254. DOI: 10.1080/07391102.2023.2237594.
- [14] Nuraliana Najwa Hamsah Zollapi и др. «Identification of Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) Inhibitors from Miracle Berry Fruit (*Synsepalum dulcificum*) Extract». B: Journal of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology 11.1 (июль 2023), с. 42—47. ISSN: 2289-5779. DOI: 10.54987/jobimb.v11i1.805.

- [15] Marharyta M. Suleiman и др. «The Theoretical Substantiation of the Targeted Search for New DPP4 Inhibitors. Computational Studies of Potential Candidates». В: урнал органічної та фармацевтичної хімії 22.1 (июнь 2024), с. 3—12. ISSN: 2308-8303. DOI: 10.24959/ophej.24.302677.
- [16] Mutiu Kazeem и др. «Functional foods with dipeptidyl peptidase-4 inhibitory potential and management of type 2 diabetes: A review». В: Food Frontiers 2.2 (февр. 2021), с. 153—162. ISSN: 2643-8429. DOI: 10.1002/fft2.71.
- [17] A. Kathiraven, R. Srimathi и Kathiravan. M.K. «Exploring the Relationship of DPP-IV Inhibitors in the treatment of Diabetes and Cardiovascular Disease». В: Research Journal of Pharmacy and Technology (авг. 2024), с. 3553—3559. ISSN: 0974-3618. DOI: 10.52711/0974-360x.2024.00555.

