

Desarrollo de modelos QSAR por redes neuronales para la estimación de potenciales inhibidores de α -glucosidasa de fenólicos encontrados en matrices alimentarias

Development of QSAR models using neural networks for the estimation of potential α -glucosidase inhibitors from phenolics found in food matrices

Jesús Jaime Rochín-Medina*, Hilda Karina Ramírez-Medina, Luis Enrique Barreto-Salazar, Ángel Ismael Carrillo-Mendivil

RESUMEN

La α -glucosidasa es una enzima clave en la digestión de carbohidratos, y su inhibición representa una estrategia terapéutica para el control de la diabetes tipo 2. El objetivo del presente estudio fue desarrollar un modelo QSAR mediante una red neuronal (RNA) y acoplamiento molecular para estimar la inhibición de α -glucosidasa por compuestos fenólicos encontrados en matrices alimentarias (CF-MA). La RNA se construyó para estimar el valor de pIC_{50} a partir de CF-MA, utilizando distintas configuraciones de neuronas en la capa oculta. La mejor estimación de pIC_{50} se logró empleando un diseño de RNA con 7 neuronas en la capa oculta y dos descriptores moleculares (SpMin7_Bhm, AATSC5s). El acoplamiento molecular se realizó entre la α -glucosidasa (isomaltasa) y las moléculas de compuestos fenólicos que presentaron valores de pIC_{50} iguales o superiores a la acarbosa ($n = 17$). El modelo estimó que la naringina (-1.96) y la quercetina 3,4'-O-diglucósido diglucósido (-1.96) presentaron mayor energía libre de afinidad (-10.6 kcal/mol y -10.4 kcal/mol, respectivamente) frente a la α -glucosidasa, superando al control acarbosa ($pIC_{50} = -2.00$; y energía libre de afinidad -9.8 kcal/mol). La combinación de RNA y acoplamiento molecular permitió desarrollar una herramienta valiosa para estimar el potencial inhibitorio de los compuestos fenólicos frente a la enzima de α -glucosidasa.

PALABRAS CLAVE: red neuronal, modelo de predicción, acoplamiento molecular, compuestos fenólicos, inhibición enzimática.

ABSTRACT

α -Glucosidase is a key enzyme in carbohydrate digestion, and its inhibition represents a therapeutic strategy for the management of type 2 diabetes. The aim of this study was to develop a QSAR model using an artificial neural network (ANN) combined with molecular docking to estimate the inhibitory activity of α -glucosidase by phenolic compounds found in food matrices (PC-FM). The ANN was trained to predict pIC_{50} values using different configurations of hidden-layer neurons. The best estimation of pIC_{50} was achieved using an RNA design with 7 neurons in the occult layer and two molecular descriptors (SpMin7_Bhm, AATSC5s). Molecular docking was performed between α -glucosidase (isomaltase) and phenolic compounds that showed predicted pIC_{50} values equal to or higher than acarbose ($n = 17$). According to the model, naringin and quercetin 3,4'-O-diglucoside exhibited the lowest predicted pIC_{50} values (-1.96) and the highest binding affinities (-10.6 kcal/mol and -10.4 kcal/mol, respectively), outperforming the reference compound acarbose ($pIC_{50} = -2.00$; binding affinity = -9.8 kcal/mol). The integration of ANN-based QSAR modeling and molecular docking provides an efficient tool for screening the inhibitory potential of phenolic compounds against α -glucosidase enzyme.

KEYWORDS: neural network, predictive model, molecular docking, phenolic compounds, enzyme inhibition.

*Correspondencia: jesus.rm@culiacan.tecnm.mx/Fecha de recepción: 6 de julio de 2025/Fecha de aceptación: 13 de noviembre de 2025/ Fecha de publicación: 19 de noviembre de 2023.

Tecnológico Nacional de México-Instituto Tecnológico de Culiacán, Laboratorio de Microbiología Molecular y Bioactivos, calle Juan de Dios Bátiz 310 pte., colonia Guadalupe, Culiacán, Sinaloa, México, C. P. 80220.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un padecimiento que eleva los niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia) e índice anormalidades en el sistema metabólico, por lo que representa un desafío significativo para la salud. Si no se controla, esta condición puede causar graves daños en diversos órganos y tejidos, incluidos los nervios y vasos sanguíneos (Yoshikawa y col., 2022). La regulación de la liberación de glucosa en el tracto intestinal, a partir de los almidones y otros carbohidratos, para evitar su posterior absorción, puede lograrse mediante la inhibición de la α -amilasa pancreática, enzima perteneciente al grupo de las α -glucosidasas que hidroliza el enlace glucosídico α -1 $\rightarrow$ 4. Este mecanismo es crucial en el control de la hiperglucemia, lo que lo convierte no solo en un área clave de investigación, sino en una preocupación de salud urgente que requiere atención e intervención (Poovitha y Parani., 2016).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, aprueba los inhibidores de α -glucosidasas para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. Estos pueden utilizarse solos, para reducir la hiperglucemia, o en combinación con otros fármacos antidiabéticos convencionales, en pacientes con niveles excesivos de glucosa en sangre después de consumir dietas altas en carbohidratos (Hossain y col., 2020). Por lo tanto, encontrar compuestos bioactivos naturales inhibidores de α -glucosidasas es una alternativa para coadyuvar a atender este problema de salud.

La enzima isomaltasa es otra enzima perteneciente al grupo de las α -glucosidasas, presente en muchos organismos, incluyendo el ser humano (isomaltasa intestinal), en el que es parte esencial del sistema digestivo. Es responsable de hidrolizar los enlaces glucosídicos α -1 $\rightarrow$ 6 presentes en la amilopectina, oligosacáridos y dextrinas, ayudando a liberar moléculas de glucosa que son absorbidas en el intestino delgado (Sim y col., 2010). En consecuencia, la inhibición de la isomaltasa

se puede reducir la tasa de digestión de carbohidratos y la absorción de glucosa, disminuyendo los niveles de azúcar en sangre (Chen y col., 2020). La inhibición de esta enzima, de origen microbiano, se usa regularmente en estudios de inhibición por su facilidad de obtención y disponibilidad comercial. Adicionalmente, los inhibidores de isomaltasas tienen la capacidad de inhibir a otras enzimas del grupo de las α -glucosidasas, incluyendo las enzimas pancreáticas humanas, por su similitud estructural (Sim y col., 2010).

Las matrices alimentarias y los residuos agroindustriales son fuentes potencialmente valiosas para incorporarlas en nuevos productos alimenticios o para extraer de ellas compuestos bioactivos. Diversos estudios destacan la riqueza y diversidad de los compuestos fenólicos en fuentes vegetales, sus métodos de extracción, así como su potencial para aplicaciones funcionales y nutraceuticas (Manach y col., 2004; Wang y col., 2020). Una de las bases de datos con mayor número de compuestos fenólicos disponibles es Phenol-Explorer, en esta se reúne información detallada sobre los compuestos fenólicos contenidos en alimentos, sus formas químicas, biodisponibilidad y metabolismo (Neveu y col., 2010; Rothwell y col., 2013). Su uso facilita la identificación de perfiles fenólicos en matrices alimentarias, así como la selección de compuestos individuales, lo que permite su integración en análisis *in silico*, mediante la integración de otras bases de datos moleculares, como ChEMBL, PubChem y otras plataformas especializadas (Rothwell y col., 2013; Zdravil y col., 2024).

El potencial de los compuestos fenólicos de matrices alimentarias (CF-MA) en la inhibición enzimática ha sido un tema de interés, con estudios que atribuyen un efecto antihiperglucémico a su actividad inhibidora sobre la enzima α -glucosidasa (Salazar-López y col., 2020; Alongi y col., 2021; Doungwichitrkul y col., 2024). Sin embargo, debido a la no comercialización de algunos CF-MA, solo unos pocos se han probado *in vitro*. Por lo tanto, el uso de alternativas computacionales para

evaluar el potencial de dichos compuestos antes del análisis *in vitro* e *in vivo* es una dirección prometedora en este campo de investigación (Pinzi y col., 2019).

Una estructura química se correlaciona cuantitativamente con la actividad biológica o la reactividad química mediante el uso de descriptores moleculares, que capturan propiedades fisicoquímicas, topológicas y electrónicas de la molécula. Estas relaciones pueden modelarse matemáticamente mediante técnicas como el método de relación estructura-actividad cuantitativa (QSAR, por sus siglas en inglés: Quantitative Structure-Activity Relationship), permitiendo predecir la actividad biológica a partir de la estructura (Patra y Chua 2010; Hung y Gini 2021). Estos modelos permiten identificar patrones en grandes volúmenes de datos químicos previos al desarrollo de ensayos biológicos exhaustivos, lo cual representa una ventaja significativa en términos de tiempo, costo y eficiencia (Cherkasov y col., 2014). Sin embargo, la construcción de modelos QSAR robustos implica un flujo de trabajo que abarca múltiples etapas, las cuales incluyen la preparación y curación de datos, detección de valores atípicos, balanceo de conjuntos de datos, una rigurosa validación interna y externa, así como el establecimiento de dominios de aplicación para asegurar confiabilidad en las predicciones del modelo al predecir nuevos compuestos (Tropsha, 2010).

El progreso de la informática en los últimos años, ha llevado al aumento del uso de técnicas de inteligencia artificial para resolver problemas relacionados con la estimación de variables en procesos de diferentes campos de estudio (Gupta y col., 2021; Javaid y col., 2022). Una de estas técnicas es el uso de redes neuronales artificiales (RNA), que crean modelos de estimación a partir de datos obtenidos experimentalmente (Chapman y col., 2022).

Las RNA se ha convertido en una herramienta valiosa en algunas investigaciones porque modelan el comportamiento de un proceso fí-

sico, fisiológico, químico y biológico, que puede ser complejo de representar utilizando modelos matemáticos (Taiwo y col., 2022). Por esta razón, es posible crear un modelo con RNA utilizando datos experimentales. Además, se han desarrollado modelos QSAR asistidos por RNA para estimar actividad biológica, como la mutagenicidad bacteriana, inhibición enzimática relacionadas a enfermedades mentales y cardiovasculares, entre otras (Patra y Chua 2010; Hung y Gini, 2021; Xu, 2022; El-fadili y col., 2023).

El objetivo de este estudio fue desarrollar un modelo QSAR asistido por RNA, complementado con estudios de acoplamiento molecular, con el fin de estimar la capacidad inhibidora de compuestos fenólicos presentes en matrices alimentarias, frente a una enzima α -glucosidasa isomaltasa microbiana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis discriminante sobre descriptores moleculares contra la actividad inhibidora de la α -glucosidasa

Se optimizó la respuesta del modelo de RNA mediante un análisis discriminante de los descriptores moleculares y la actividad inhibidora de la α -glucosidasa. Para ello, se consideraron 35 compuestos reportados en la base de datos ChEMBL (identificador de bioactividad de ensayos: ChEMBL1152716) (Zdravil y col., 2024; European Bioinformatics Institute, 2025). Este conjunto de compuestos, con sus respectivos valores experimentales de IC_{50} contra α -glucosidasa microbiana (isomaltasa de *Saccharomyces cerevisiae*), permitió determinar los descriptores moleculares utilizados como datos de entrada en el diseño de la RNA.

Los descriptores moleculares (1D y 2D) se obtuvieron utilizando el software PaDEL-Descriptor, versión 2.21, a partir de la Especificación Simplificada de Entrada Molecular Lineal (SMILES, por sus siglas en inglés: Simplified Molecular Input Line Entry System), tomando en cuenta aproximadamente 1 444 descriptores con distintas características, entre

ellos algunos comúnmente usados en QSAR como LogP y MR (Daoui y col., 2022). Posteriormente, se eliminaron todas las columnas que contenían valores nulos o constantes (columnas con más del 50 % de este tipo de datos) para evitar errores potenciales en las operaciones de matrices. Después de este proceso de filtrado, se realizó el análisis de correlación múltiple de Pearson y covarianza con todos los descriptores moleculares restantes, seleccionando sólo aquellos que no tuvieran dependencia estadística.

El número óptimo de descriptores y su contribución a la variabilidad de los datos (considerando aquellos que explicaran al menos el 80 % de la variabilidad total) se obtuvo por un análisis de componentes principales (ACP). Se redujo la multicolinealidad en el modelo por medio de un análisis de conglomerados permitiendo clasificar los descriptores en familias según su similitud. Dentro de cada grupo, se seleccionó el descriptor con la mayor correlación con la actividad inhibitoria (IC_{50} , que representa la concentración molar -M- que inhibe un efecto al 50 %), eliminando aquellos que fueran altamente correlacionados entre sí y procurando la representatividad de las familias de datos. Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software estadístico Minitab® (Minitab Statistical Software), versión 21.

Modelo QSAR con RNA

La RNA utilizó Regularización Bayesiana para predecir el valor de pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) (Zerroug y col., 2021) a partir del conjunto de datos de CF-MA obtenido de la base de datos Phenol-Explorer (Neveu y col., 2010; Phenol-Explorer, 2025), con un total de 501 fenoles disponibles en la plataforma.

La RNA se construyó a partir de descriptores moleculares mediante el análisis discriminante, el cual consideró la correlación de Pearson (r), el gráfico de sedimentación (que permitió identificar los componentes con mayor varianza explicada) y el análisis de conglomerados; dichos descriptores mostraron una correlación significativa ($P \leq 0.05$) frente a la ac-

tividad inhibitoria de la enzima α -glucosidasa (pIC_{50}) obtenida de la base de datos ChEMBL.

La RNA se construyó utilizando el 80 % de los datos para el entrenamiento y el 20 % restante para pruebas y validación. Se probaron cinco modelos con un número diferente de neuronas en la capa oculta (3, 5, 7, 9 y 15 neuronas). Estos modelos se desarrollaron en la plataforma MATLAB utilizando la herramienta *nftool*. El error cuadrático medio (MSE, por sus siglas en inglés: Mean Squared Error) se usó para medir la precisión de la RNA, mientras que el valor de R se empleó para cuantificar la relación entre los valores experimentales de pIC_{50} y los valores predichos por la RNA, permitiendo así evaluar la capacidad predictiva del modelo. El modelo de RNA seleccionado se utilizó para predecir el valor de pIC_{50} de todos los compuestos fenólicos presentes en la base de datos. Posteriormente, se seleccionaron los compuestos con un pIC_{50} superior al de la acarbosa (usada como control positivo) para proceder con el acoplamiento molecular.

Acoplamiento molecular

Se realizaron estudios de acoplamiento molecular entre los ligandos (CF-MA obtenidos de Phenol-Explorer) e isomaltasa de *Saccharomyces cerevisiae* (PDB 3AJ7), una α -glucosidasa microbiana con un 72 % de homología con la isomaltasa humana (Yue y col., 2017) por lo que su uso como modelo estructural resulta adecuado para la evaluación comparativa de potenciales inhibidores de α -glucosidasas, ya que la inhibición observada sobre una α -glucosidasa suele ser compatible con la inhibición potencial de otras enzimas homólogas (Poovitha y Parani, 2016). Para este análisis, se seleccionaron únicamente aquellos CF-MA con valores de pIC_{50} mejores al control (acarbosa) y que mostraran interacción con al menos uno de los residuos catalíticos reportados para α -glucosidasa: Asp215, Glu277 y Asp352 (Yamamoto y col., 2010).

Las estructuras de los ligandos se obtuvieron de PubChem (National Library of Medi-

cine, 2025); la estructura proteica de la isomaltasa (PDB 3AJ7) se obtuvo del Banco de Datos de Proteínas RCSB (RCSB Protein Data Bank, 2025). La preparación de los archivos para el acoplamiento se realizó mediante la interfaz de AutodockTools v1.5.6, donde se añadieron cargas de Gasteiger; también se definieron los residuos catalíticos y se configuraron las cajas de búsqueda (Grid box). Las energías de afinidad (Vina score) se procesaron usando el software libre AutoDock, versión Vina v1.1.2

Se llevó a cabo el acoplamiento molecular rígido, manteniendo la estructura de la proteína completamente fija y utilizando un Grid box de $27 \times 27 \times 27$ con un espaciado de 0.375 Å, con cada uno de los ligandos preparados. Posteriormente, se realizó el acoplamiento molecular flexible, seleccionando únicamente los compuestos con mayores valores de energía de afinidad que superaron al del control (acarbosa). Para este caso se seleccionaron únicamente a los residuos catalíticos (Asp215, Glu277 y Asp352) como flexibles, ajustando también el tamaño del Grid box para cubrir de forma precisa la zona activa. Las interacciones resultantes de cada análisis se visualizaron mediante Discovery Studio Visualizer 2021 Client, en formato 2D.

Finalmente, los compuestos con mejor desempeño en estas etapas fueron sometidos a un acoplamiento molecular 3D utilizando el software AIDDISON™ (versión 24.0.5.0; plataforma en línea desarrollada por Sigma-Aldrich) (Rusinko y col., 2024), seleccionando la caja de búsqueda correspondiente al sitio activo (Asp215, Glu277 y Asp352), además de incluir moléculas de agua y los iones metálicos presentes en la enzima, también se empleó a la acarbosa como control.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

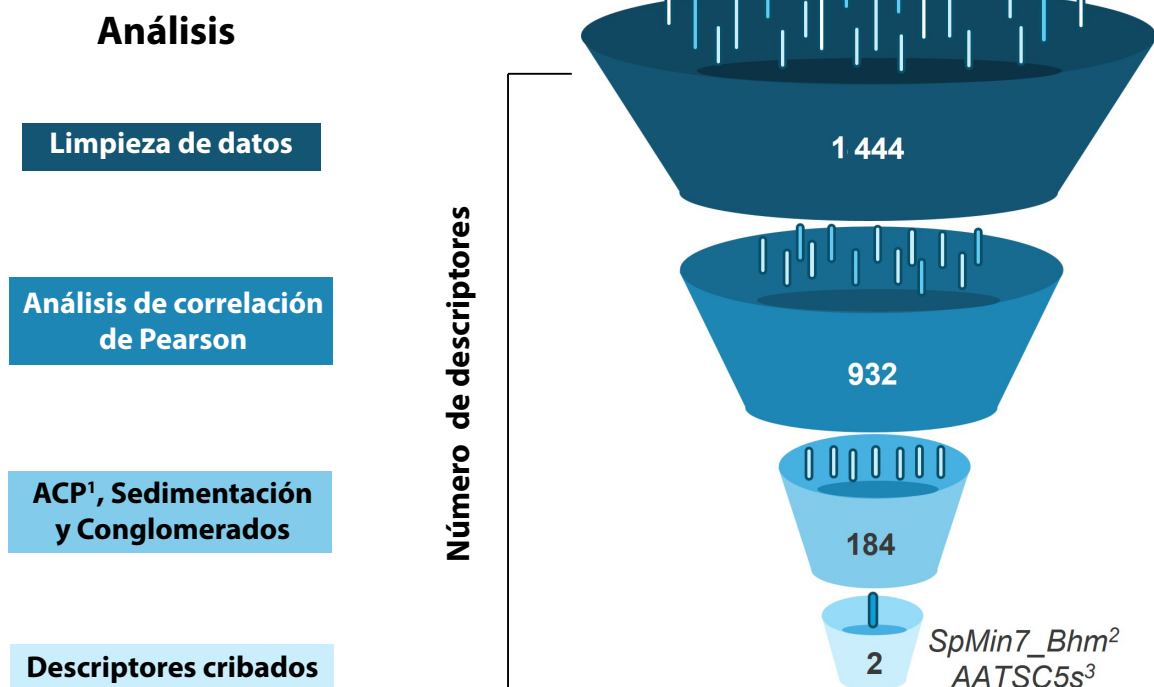
Análisis discriminante sobre descriptores moleculares contra la actividad inhibidora de la α -glucosidasa

La eliminación de los datos inconsistentes o duplicados de los 35 compuestos iniciales

obtenidos de la base de datos de ChEMBL, permitió obtener 30 compuestos finales para el entrenamiento. El flujo de trabajo para cada una de las etapas del análisis está representado en la Figura 1, mostrando el número de descriptores resultantes y el análisis aplicado para cada etapa. Los 1 444 descriptores moleculares inicialmente obtenidos para cada compuesto, se redujeron a 932 descriptores después del proceso de limpieza (eliminación de duplicados y de datos incompletos o constantes); mediante el análisis de correlación de Pearson entre los descriptores y el valor de pIC_{50} , se seleccionaron aquellos descriptores con un coeficiente de correlación (valor r) menor a -0.7 (para correlaciones negativas) y superior a 0.7 (para correlaciones positivas), un valor considerado alto para correlaciones y/o colinealidades (Simeon y Jongkon, 2019), resultando un total de 184 descriptores depurados.

El ACP a través del análisis de sedimentación (Figura 2) indicó que 2 descriptores permiten explicar al menos un 90 % de la variabilidad total, lo que sugiere que es posible utilizarlos para representar el modelo sin una pérdida significativa de precisión (80 %). Los resultados preliminares mostraron que el descriptor SpMin7_Bhm, presentó la mayor correlación positiva ($r = 0.89$) y AATSC5s la mayor correlación negativa ($r = -0.87$) contra la variable de respuesta (pIC_{50}) con valor significativo ($P \leq 0.001$). Una correlación positiva indica una relación directa con el pIC_{50} (incremento), mientras que una negativa señala una relación inversa (disminución). Este contraste es útil porque aporta información complementaria y mejora la robustez del modelo (Minitab Support, 2023).

El análisis de conglomerados (Figura 3) mostró que los descriptores SpMin7_Bhm y AATSC5s presentaron una distancia euclidiana de 4.78, lo que indica una baja covariabilidad y los vuelve adecuados para la construcción del modelo, por lo que fueron seleccionados como las variables de entrada para diseñar el modelo de RNA.



■ Figura 1. Análisis del cribado de descriptores moleculares para la actividad inhibidora de la α -glucosidasa. ¹Análisis de componentes principales. ²Valor propio absoluto de un nivel de la matriz de Burden modificada, ponderada por la masa relativa de los átomos. ³Autocorrelación de Broto-Moreau ponderada por el índice electrotopológico atómico.

Figure 1. Analysis of molecular descriptor screening for α -glucosidase inhibitory activity. ¹Principal component analysis. ²Absolute eigenvalue of the level of the modified Burden matrix, weighted by the relative atomic mass. ³Broto-Moreau autocorrelation weighted by the atom electrotopological index.

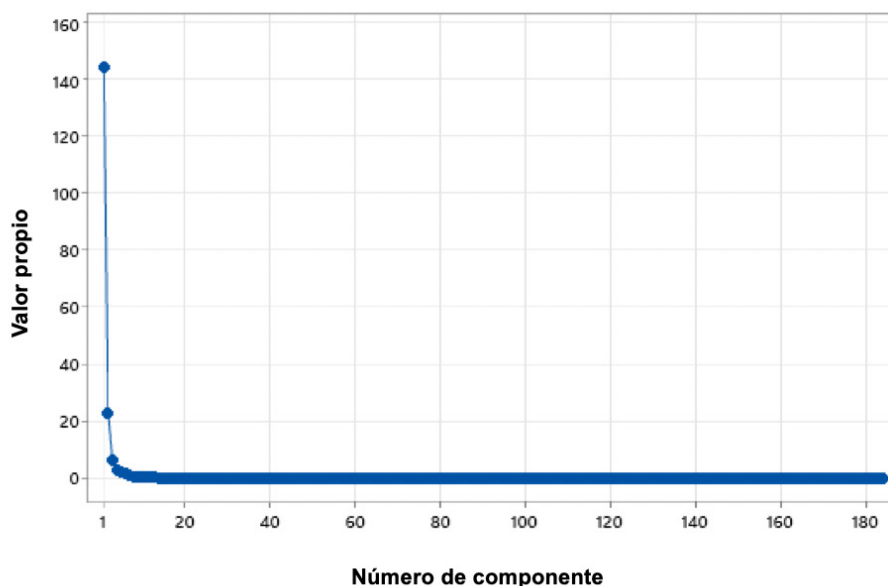
El descriptor *SpMin7_Bhm* se basa en propiedades topológicas y representa la energía mínima estandarizada de Burden en el séptimo orden, capturando cómo la distribución de la densidad electrónica y la conectividad del esqueleto molecular pueden influir en la afinidad por el sitio activo de la enzima (Burden, 1989; Todeschini y Consonni, 2009). Por su parte, *AATSC5s* pertenece a la familia de descriptores autocorrelativos y refleja la suma de cargas parciales ponderadas por la distancia topológica en la quinta posición, proporcionando información sobre cómo la distribución de carga a lo largo de la molécula puede facilitar o dificultar interacciones electrostáticas con residuos catalíticos (Todeschi-

ni y Consonni, 2009; Yap, 2011). Diversos estudios mencionan la importancia de los descriptores del tipo topológico, ya que se les ha asociado con actividad biológica, debido a la distribución de la carga y cómo dichas características son cruciales para ensayos de ese tipo (Gálvez y col., 2002; Singh y col., 2009; Emonts y col., 2023). Por lo tanto, moléculas con valores específicos de estos descriptores pueden mostrar mayor o menor afinidad por la enzima, alterando su capacidad inhibitoria.

Algunos estudios destacan la importancia de utilizar descriptores como LogP y MR en ensayos QSAR (Daoui y col., 2022; El-fadili y col., 2023), sin embargo, en este ensayo no mos-

a)

Gráfica de sedimentación



b)

Análisis de los vectores y valores propios de la matriz de correlación

Valor propio	144.26	23.02	6.11	2.89	2.13	1.67	1.12	0.73	0.57	0.32	0.25
Proporción	0.784	0.125	0.033	0.016	0.012	0.009	0.006	0.004	0.003	0.002	0.001
Acumulada	0.784	0.909	0.942	0.958	0.97	0.979	0.985	0.989	0.992	0.994	0.995

■ Figura 2. Resultados del análisis de componentes principales (ACP). (a) Gráfico de sedimentación de los valores propios; (b) Tabla de valores propios y varianza explicada.

Figure 2. Principal component analysis (PCA) results. (a) Scree plot of eigenvalues; (b) Eigenvalues and explained variance table.

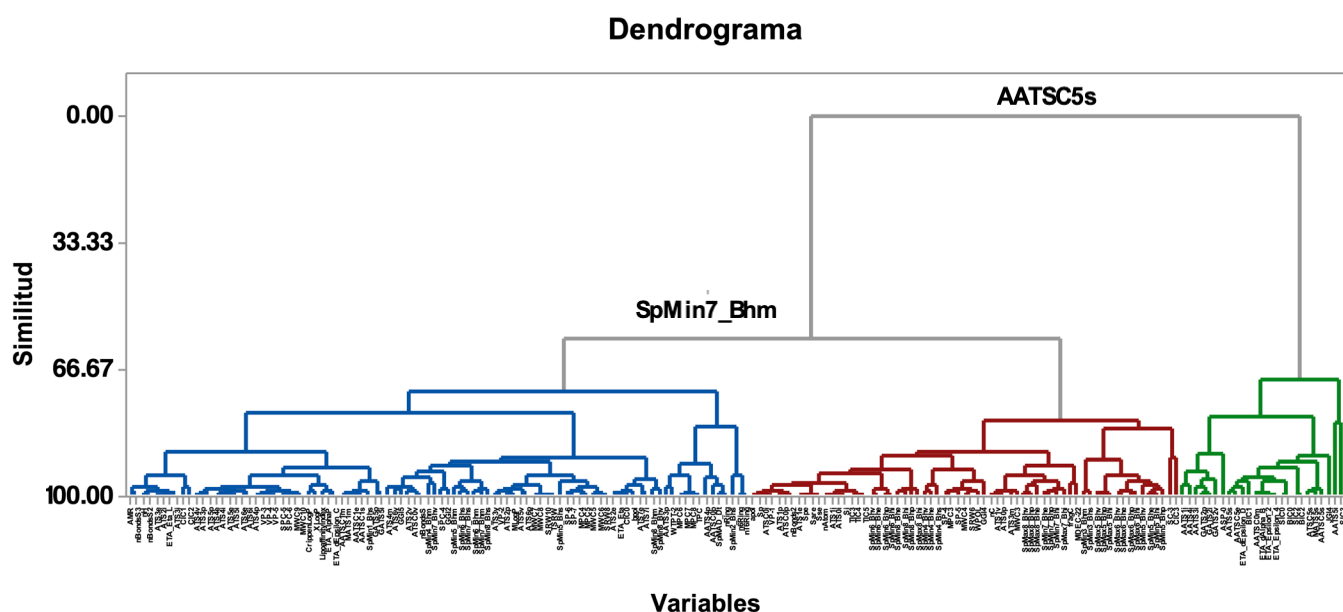
traron una correlación significativa con la actividad inhibitoria de la α -glucosidasa, por lo tanto, no fueron incluidos en el modelo, lo que resalta la importancia de seleccionar descriptores específicos y representativos para cada conjunto de datos.

Modelo QSAR con RNA

Los valores estimados de los cinco modelos construidos inicialmente con 3, 5, 7, 9 y 15 neuronas en la capa oculta para la estimación del pIC_{50} , se compararon con los valores de entrenamiento (Tabla 1). Los valores de MSE y R fueron calculados para cada modelo, y los criterios de selección del modelo se basaron en el MSE más bajo y un valor R cercano a 1 (Zerroug y col., 2021). Los modelos con

5, 7 y 9 neuronas presentaron un MSE más bajo y un valor R más cercano a 1 durante la etapa de entrenamiento en comparación con los modelos con 3 y 15 neuronas. Sin embargo, al comparar los valores de MSE y R del modelo con 7 neuronas con el modelo con 9 neuronas, se presentó una diferencia de 0.001 en el MSE y 0.013 en el valor R en la etapa de entrenamiento, mostrando un rendimiento ligeramente superior el modelo con 9 neuronas. No obstante, en la fase de prueba, el modelo con 7 neuronas reportó un mejor desempeño, con un MSE más bajo y un valor de R más cercano a 1 (Figura 4).

Los resultados de prueba mostraron una mejora en los valores de MSE y R del modelo



■ Figura 3. Análisis de conglomerados de los descriptores moleculares.

Figure 3. Cluster analysis of molecular descriptors.

de 7 neuronas en comparación con los modelos con 3, 5, 9 y 15 neuronas, que no reportaron mejora (presentaron valores de MSE más altos y valores R más alejados de 1). El modelo estimado con 7 neuronas se ajustó a los valores de entrenamiento (Figura 5a). La evaluación de los resultados de prueba (Figura 5b) mostró que la línea de regresión se ajusta a los datos, indicando que el modelo puede predecir datos previamente no observados y manejar información general desconocida.

El modelo con 7 neuronas en la capa oculta fue seleccionado para estimar el pIC_{50} , resultando en un MSE de 0.010 5 y un valor R de 0.942 6 en el entrenamiento (Figura 5a), valores que indican una alta eficiencia predictiva. Estos valores fueron mayores en la prueba, obteniéndose un MSE de 0.004 9 y un valor R de 0.980 3 (Figura 5b). La RNA fue construida con los dos descriptores moleculares seleccionados como variable de entrada (SpMin7_Bhm, AATSC5s), una capa oculta de 7 neuronas y 1 salida (pIC_{50}). La estructura de la RNA seleccionada se muestra en la Figura 6.

El cribado se realizó con aquellos compuestos con valores predichos de pIC_{50} superiores al

de la acarbosa, lo que sugiere un posible potencial inhibitorio (Tabla 2). Entre esos compuestos destacan diversos ácidos fenólicos y flavonoides, lo que concuerda con estudios previos, que han reportado a dichos compuestos como posibles inhibidores naturales de α -glucosidasa; por ejemplo, el ácido benzoico ha mostrado una inhibición significativa *in vitro* (45 μ M), mientras que flavonoides como el kaemferol (8.9 μ M) y la quercetina (77.4 μ M), han demostrado potencial inhibitorio *in silico* (Guan y col., 2022; Şöhretoğlu y col., 2023). Los resultados mencionados corresponden a la etapa de predicción de actividad (pIC_{50}), previa a las evaluaciones cualitativas y al análisis por acoplamiento molecular indicando una tendencia estructural desde esta fase inicial del análisis. Lo que indica que el uso de herramientas de estimación, como la RNA, podría ser una herramienta valiosa para predecir la bioactividad rápidamente de compuestos no evaluados presentes en los alimentos en la búsqueda de inhibidores naturales de α -glucosidasa. Sin embargo, es necesario complementar esa estimación con análisis de acoplamiento molecular, que permita explorar el comportamiento y la afinidad de los compuestos más prometedores con la enzima.

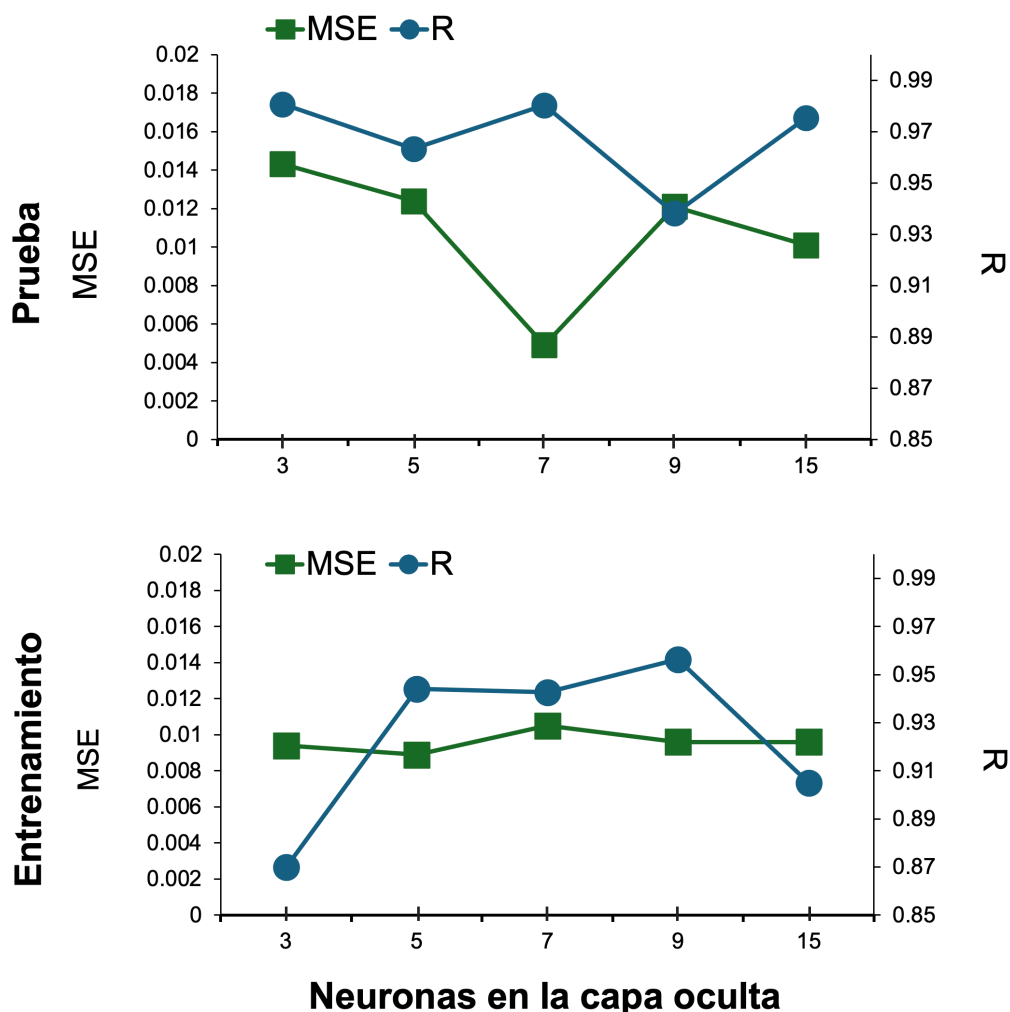
■ Tabla 1. Estimación del pIC_{50} utilizando RNA con diferente número de neuronas en la capa oculta.
Table 1. Estimation of pIC_{50} using ANN with different numbers of neurons in the hidden layer.

Descriptores moleculares		Valores de entrenamiento	Neuronas en la capa oculta				
SpMin7_Bhm	AATSC5s	PIC_{50} (μM)	3	5	7	9	15
1.44	-0.05	-2.12	-2.02	-2.02	-2.02	-2.04	-2.01
1.44	-0.05	-2.01	-2.02	-2.02	-2.02	-2.04	-2.01
1.44	-0.07	-1.94	-2.00	-2.00	-2.00	-2.02	-1.99
1.45	-0.08	-2.06	-1.99	-1.99	-1.99	-2.01	-1.98
1.40	0.00	-2.07	-2.08	-2.10	-2.08	-2.12	-2.08
1.46	-0.05	-1.83	-2.00	-2.01	-2.01	-2.03	-1.99
1.44	-0.04	-1.96	-2.03	-2.04	-2.03	-2.06	-2.02
1.53	-0.07	-2.05	-1.94	-1.93	-1.94	-1.96	-1.91
1.44	-0.03	-1.92	-2.03	-2.04	-2.03	-2.07	-2.02
1.34	-0.07	-1.96	-2.09	-2.10	-2.09	-2.10	-2.10
1.40	-0.13	-1.86	-2.01	-2.00	-2.01	-2.00	-2.00
1.44	-0.08	-1.94	-2.00	-2.00	-2.00	-2.02	-1.99
1.44	-0.09	-1.95	-2.00	-2.00	-2.00	-2.01	-1.99
1.44	-0.10	-2.16	-1.99	-1.99	-1.99	-2.00	-1.98
1.44	-0.07	-1.93	-2.01	-2.01	-2.01	-2.03	-2.00
1.41	-0.06	-1.98	-2.03	-2.04	-2.04	-2.05	-2.03
1.37	-0.06	-2.17	-2.07	-2.08	-2.07	-2.08	-2.07
1.37	-0.13	-2.14	-2.03	-2.03	-2.03	-2.02	-2.03
1.38	-0.12	-1.91	-2.03	-2.03	-2.03	-2.02	-2.03
1.44	-0.12	-2.06	-1.98	-1.98	-1.99	-1.98	-1.97
1.34	-0.03	-2.19	-2.11	-2.13	-2.11	-2.14	-2.12
1.44	-0.10	-1.99	-1.99	-1.99	-1.99	-2.00	-1.98
1.44	-0.04	-2.16	-2.02	-2.03	-2.02	-2.05	-2.02
1.50	-0.06	-2.12	-1.97	-1.97	-1.97	-1.99	-1.95
1.47	-0.03	-2.06	-2.00	-2.01	-2.00	-2.04	-1.99
0.93	0.49	-3.09	-2.94	-3.04	-3.06	-3.06	-3.02
0.95	0.45	-3.01	-2.91	-3.00	-3.02	-3.02	-2.98
0.93	0.29	-2.85	-2.83	-2.87	-2.91	-2.85	-2.89
1.30	0.14	-2.27	-2.28	-2.32	-2.29	-2.36	-2.30
1.52	-0.06	-1.79	-1.95	-1.94	-1.95	-1.97	-1.93

Acoplamiento molecular

Se llevaron a cabo distintas técnicas de acoplamiento molecular para determinar la energía de afinidad entre los compuestos fenólicos (ligandos) cribados de CF-MA y la isomaltasa, aplicadas de forma secuencial. Se seleccionaron los mejores complejos enzima-ligando con puntuación (kcal/mol) para los compuestos de mayor valor estimado de pIC_{50} en comparación con el control acarbosa (Tabla 2).

En el acoplamiento molecular rígido, la naringina exhibió la mayor energía libre de unión (-10.6 kcal/mol), seguida por la quercetina 3,4'-O-diglucósido (-10.4 kcal/mol), superando al control acarbosa (-9.8 kcal/mol) (Tabla 3). Ambos compuestos interactuaron con los aminoácidos del sitio activo (Asp215, Glu277, Asp352) de la α -glucosidasa, indicando una inhibición competitiva. Naringina interactuó con Asp215 mediante un enlace puente de hidrógeno y con



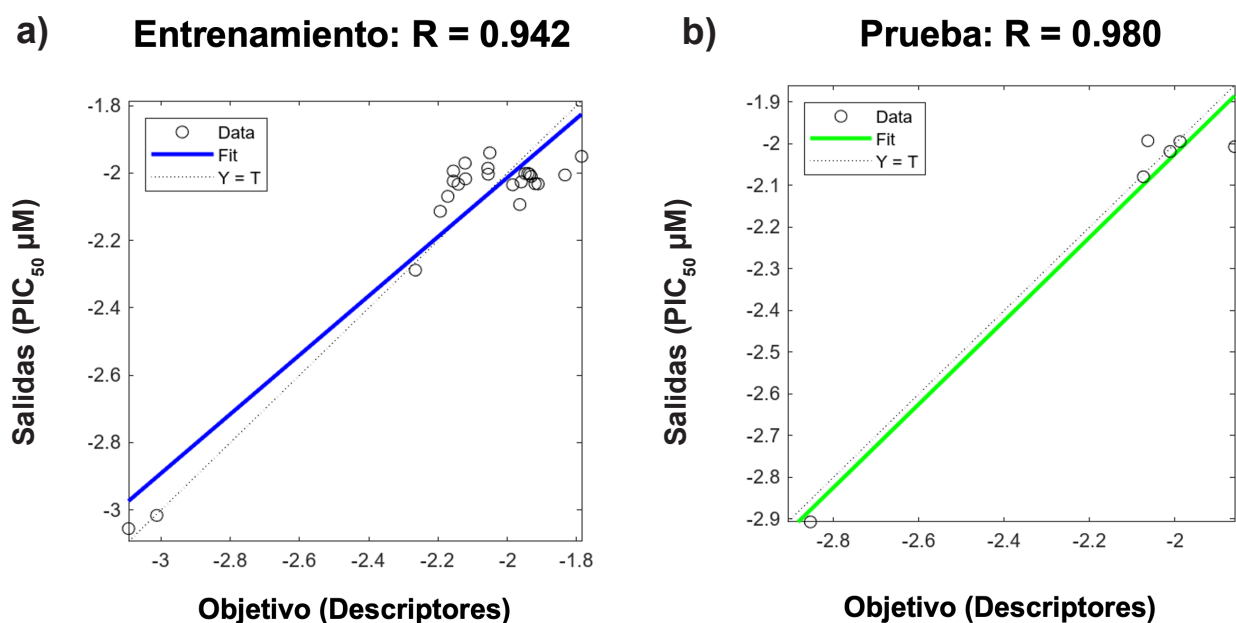
■ Figura 4. Esquema del modelo de RNA con 3 a 15 neuronas en la capa oculta.
Figure 4. Diagram of the ANN model with 3 to 15 neurons in the hidden layer.

Asp352 mediante una interacción Pi-Anión, mientras que la quercetina 3,4'O-diglucósido interactuó con Glu277 y Asp352 mediante puentes de hidrógeno (Figura 7). Las interacciones específicas enzima-ligando de cada uno de los acoplamientos efectuados se detallan en la Tabla 4.

La parte flexible del acoplamiento molecular demostró energías libres de unión, similares a la parte rígida, teniendo como resultado -10.6 kcal/mol con enlaces tipo pi-Anión con el residuo catalítico Asp352, para naringina, y -10.7 kcal/mol con un enlace tipo puente de hidrógeno con Asp352 para la quercetina 3,4'O-diglucósido. No obstante, en ensayo flexible se favorecieron uniones del tipo puente de hidró-

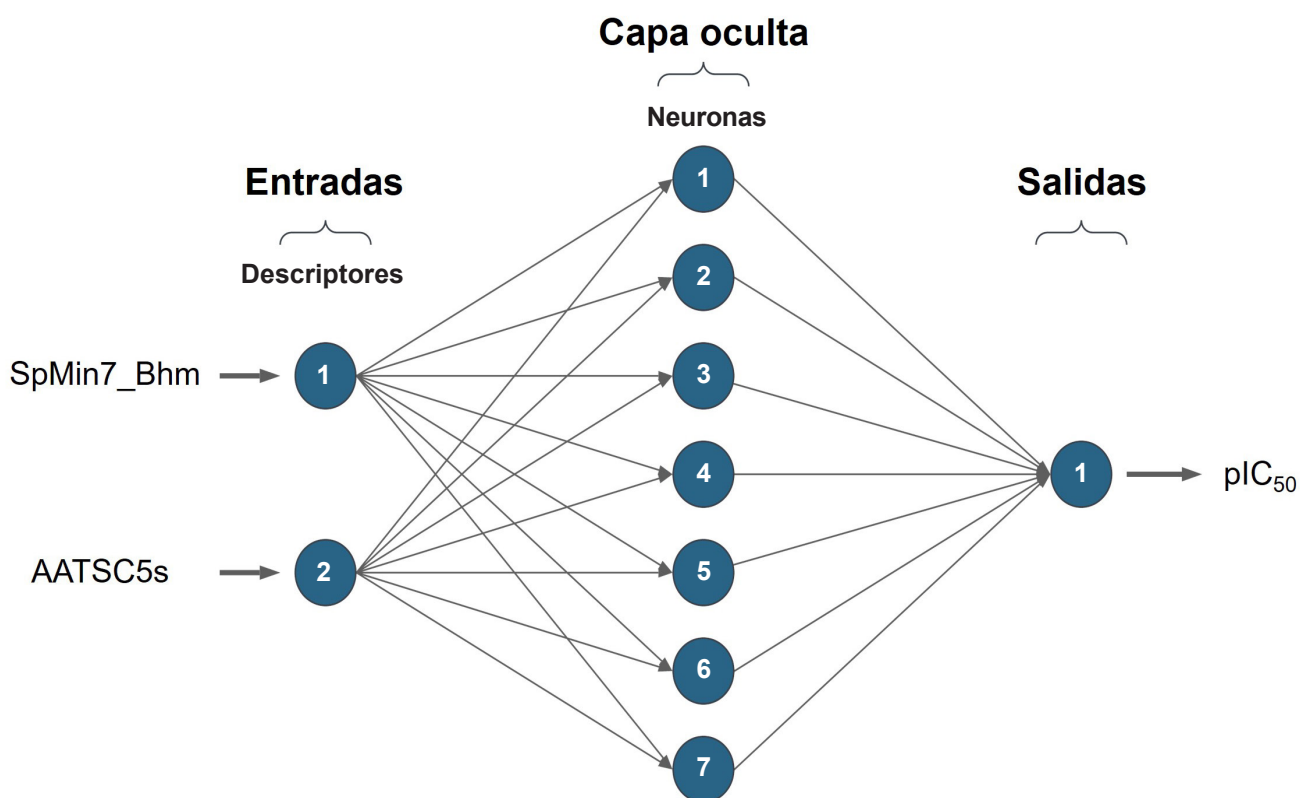
geno con otros residuos en la misma cavidad del sitio catalítico (Tabla 4; Figura 7).

En el acoplamiento 3D, realizado en el software AIDDISON, se observaron ligeras diferencias en las energías de afinidad respecto a los enfoques rígido y flexible, que podría ser atribuible a variaciones en el cálculo de la energía libre propio del software. Naringina presentó una afinidad de -7.64 kcal/mol, interactuando con Asp352 mediante puente de hidrógeno, mientras que la quercetina 3,4'O-diglucósido mostró un valor de -8.7 kcal/mol, interactuando de la misma manera con Asp352. La acarbosa, en este caso, mantuvo una afinidad ligeramente superior (-10 kcal/mol), sin embargo, no formó ningún enlace en el sitio



■ Figura 5. Línea de regresión de (a) entrenamiento y (b) prueba resultantes del modelo de estimación con 7 neuronas.

Figure 5. Regression line for (a) training and (b) testing resulting from the estimation model with 7 neurons.



■ Figura 6. Estructura de la red neuronal seleccionada.

Figure 6. Structure of the selected neural network.

■ Tabla 2. Estimación del pIC_{50} utilizando RNA de diferentes compuestos fenólicos de matrices alimentarias.

Table 2. Estimation of pIC_{50} using ANN for different phenolic compounds from food matrices.

Compuesto fenólico	IC_{50} (μM)	pIC_{50} (μM)	Energías de afinidad (kcal/mol) *
Ácido 2,4-dihidroxibenzoico	67	-1.83	-6
Hesperidina	84	-1.92	-9.3
Tectorigenina 4'-sulfato	85	-1.93	-9.3
Neohesperidina	87	-1.94	-9.7
Trans-resveratrol 3,4'-disulfato	89	-1.95	-9.1
Quercetina 3-O-rutinósido	90	-1.95	-9.8
Oleuropeína	90	-1.96	-8.9
Naringina	91	-1.96	-10.6
Quercetina 3,4'-O-diglucósido	92	-1.96	-10.4
Ácido 2-hidroxibenzoico	94	-1.97	-6
Trans-resveratrol 3,5-disulfato	94	-1.97	-8.7
Tigloilgomicina H	96	-1.98	-7.4
Cianidina 3-O-xilosil-rutinósido	97	-1.99	-10
Schisanhenol	99	-1.99	-8.4
Schisandrina	100	-2	-7.5
Deoxyschisandrina	101	-2	-7.3
Acarbosa	101	-2	-9.8

*Energías de afinidad correspondientes al Docking rígido.

■ Tabla 3. Energías de afinidad obtenidas a partir de distintos métodos de acoplamiento molecular.

Table 3. Affinity energies obtained from different molecular docking methods.

Ligandos	Energías de afinidad (kcal/mol)		
	Acoplamiento molecular (docking)		
	Rígido ¹	Flexible ¹	3D ²
Naringina	-10.6	-10.6	-7.64
Quercetina 3,4'-O-diglucósido	-10.4	-10.7	-8.7
Acarbosa	-9.8	-10.5	-10

¹El valor de energía de afinidad (ΔG) está representado como vina score. ²El valor de ΔG está representado como tal (delta-G).

activo de la enzima, lo que podría indicar un mecanismo de inhibición menos específico (inhibición no competitiva) interactuando solamente en la periferia de la cavidad del sitio activo. Estos resultados muestran que, aunque la energía libre de afinidad es útil, la especificidad y la naturaleza de las interacciones con los residuos catalíticos son determinantes para establecer la actividad inhibitoria real. Por ello, los acoplamientos 3D comple-

mentan y refinan la interpretación obtenida en el acoplamiento rígido y flexible, resaltando la importancia de considerar tanto la magnitud de la afinidad como la calidad de las interacciones al evaluar inhibidores potenciales. Aunque los valores obtenidos para naringina y quercetina 3,4'-O-diglucósido fueron inferiores a los registrados con los otros enfoques, el acoplamiento 3D permite incluir moléculas de agua, así como iones metálicos, además de

■ Tabla 4. Interacciones moleculares entre los mejores ligandos y los residuos aminoacídicos de α -glucosidasa.

Table 4. Molecular interactions between the best ligands and the amino acid residues of α -glucosidase.

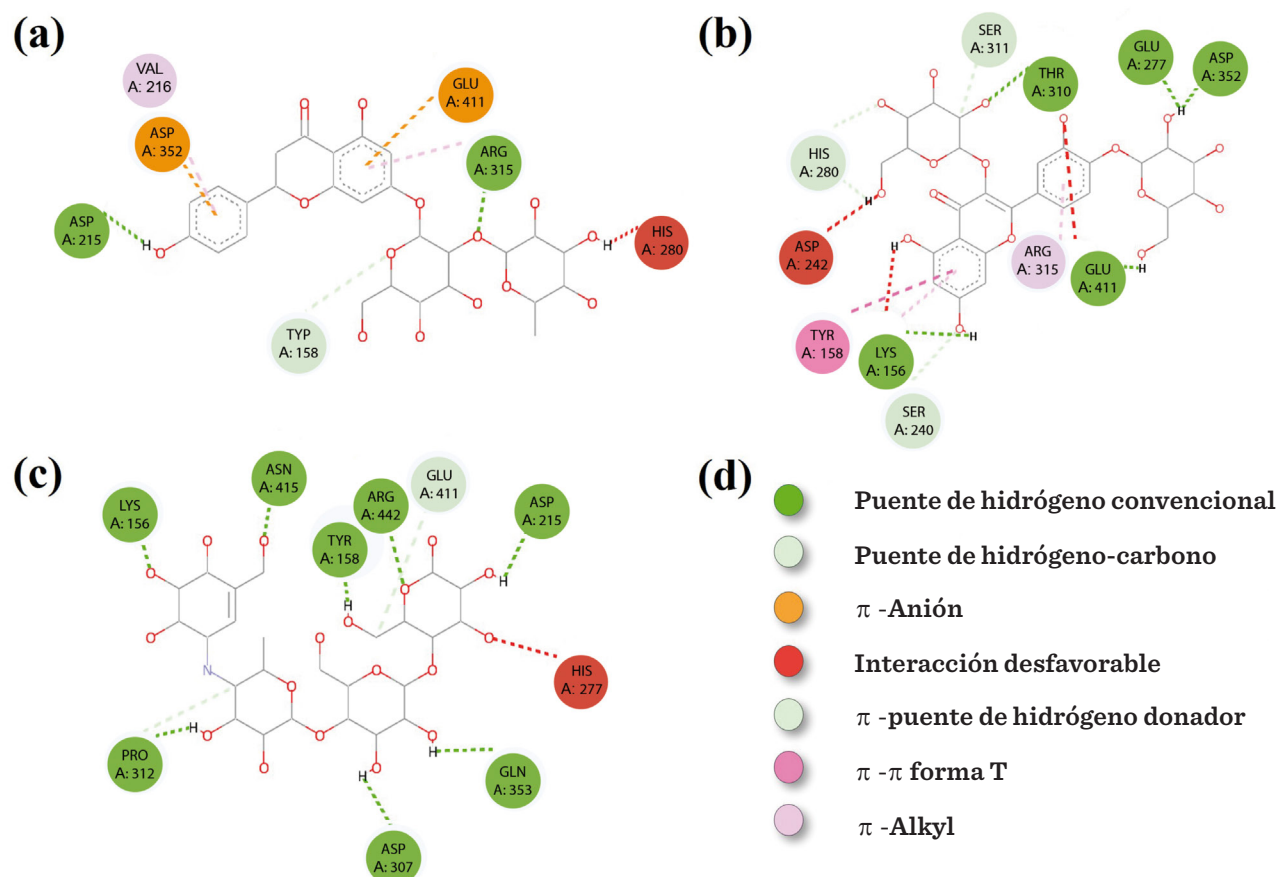
Ligandos	Acoplamiento molecular (docking)					
	Rígido		Flexible		3D	
	PH	OI	PH	OI	PH	OI
Naringina	Asp215* Arg315	Tyr158 (PH-C) Val216 (π -K) His280 (D) Asp352 (π-A)* Glu411 (π -A)	Lys156 His280 Asp307 Arg315	Tyr158 (PH-C)) Val216 (π -K) Asp352 (π-A)* Glu411 (π -A)	Ser240 (1.94) Asp307 (2) Ser311 (2) Pro312 (1.8) Leu313 (2.76) Arg315 (2.1) Asp352 (2.74)* Arg442 (1.9)	Phe314 (3) Pro312 (2.85) ASp242 (2.82)
Quercetina 3,4'-O-diglucósido	Lys156 Glu277* Thr310 Asp352* Glu411	Tyr158 (π - π) Asp242 (D) Ser240 (PH-C) His280 (PH-C) Ser311 (PH-C) Arg315 (π -K)	Tyr158 His280 Leu313 Arg315 Asp352* Glu411 Arg442	Lys156 (π -K) Ser311 (PH-C)	Ser157 (1.78) Ser240 (2.57) Asp242 (2.5) His280 (2.5) Thr310 (1.8) Pro312 (2.3) Asp352 (2.89)* Glu411 (2.38)	Thr310 (2.54) Tyr158 (3.14)
Acarbosa	Lys156 Tyr158 Asp215* Asp307 Pro312 Gln353 Asn415 Arg442	Glu277 (D)* Glu411 (PH-C)	Ser157 Asp215* Arg442	Glu277 (D)* Pro312 (PH-C)	Tyr 158 (1.99) Ala281 (1.89) Asn302 (1.87) Ser304 (2.14) Thr310 (1.73) Pro312 (2.6) Arg315 (2.33) Glu332 (2) Glu411 (1.9) Asn415 (2.93)	His280(2.67) Pro312 (2.78) Arg315 (2.92)

*Aminoácidos correspondientes al sitio activo de la enzima; **PH**: Puente de hidrógeno convencional; **OI**: Otras interacciones; (**PH-C**): Puente de hidrógeno-carbono; (π -**A**): Unión tipo π -Anión; (**D**): Interacción desfavorable; (π -K): Unión tipo π -Alkyl; (π - π): Unión tipo π - π ; (#): Distancias de interacción en Ångströms (Å).

considerar una mayor flexibilidad de la proteína y del ligando, lo que genera un entorno más cercano a las condiciones biológicas reales. Por ello, a pesar de que las energías calculadas sean ligeramente menores, este enfoque podría ofrecer predicciones más representativas de las interacciones enzimáticas efectivas.

El acoplamiento rígido permitió realizar un análisis más rápido, lo que lo vuelve un procedimiento muy eficiente para un primer filtro de compuestos, ya que tanto el ligando como el sitio activo de la enzima permanecen en conformaciones fijas, reduciendo el espacio de búsqueda y el costo computacional. Por

su parte, el docking flexible permitió evaluar con mayor precisión las conformaciones de las estructuras más prometedoras, debido a que se posibilitan torsiones en la estructura del ligando y de ciertos residuos del sitio activo, lo que mejora la predicción de la interacción, aunque implica un mayor tiempo de cálculo y consumo de recursos computacionales. La combinación de ambos análisis mejora la rapidez inicial, mediante predicción de la afinidad de unión y la caracterización de las interacciones moleculares, proporcionando resultados más realistas y biológicamente relevantes (Rosenfeld y col., 1995; Nirwan y col., 2022).



■ Figura 7. Interacciones entre CF-MA y la enzima α -glucosidasa correspondientes al acoplamiento rígido. (a) Naringina; (b) Quercetina 3,4'-O-diglucósido; (c) Acarbose; (d) Tipo de interacción.

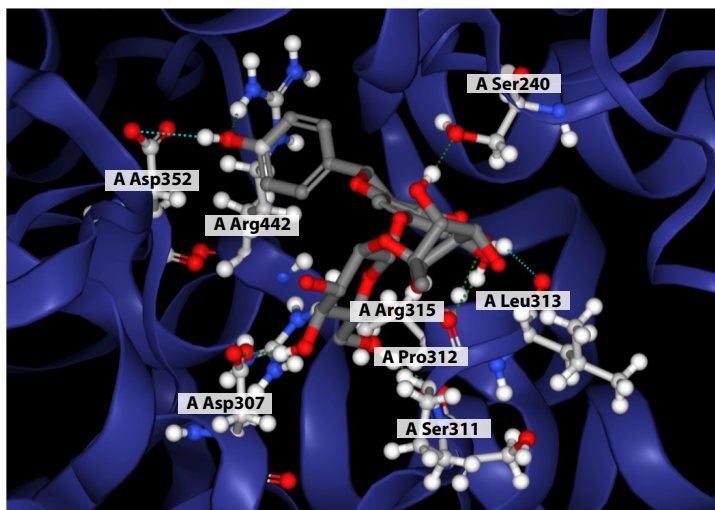
Figure 7. Interactions between CF-MA and the α -glucosidase enzyme corresponding to rigid docking. (a) Naringin; (b) Quercetin 3,4'-O-diglucoside; (c) Acarbose; (d) Type of interaction.

El software de Sigma-Aldrich, AIDDISON™, versión 24.0.5.0; empleado permitió visualizar los resultados obtenidos, directamente en la estructura cristalina de la enzima, mostrando cómo el ligando se une al sitio activo (Figura 8). Mediante esta visualización 3D no solo es posible confirmar la localización de los ligandos dentro o fuera del sitio activo y sus distancias, sino también examinar cómo factores espaciales afectan la estabilidad de la interacción, aportando así un enfoque complementario y más realista para la evaluación de potenciales inhibidores (Rusinko y col., 2024). La naringina y la quercetina 3,4'-O-diglucósido fueron los compuestos más destacados, mostrando afinidades elevadas y múltiples interacciones en todos los análisis de acoplamiento realizados. Este tipo de resultados permiten

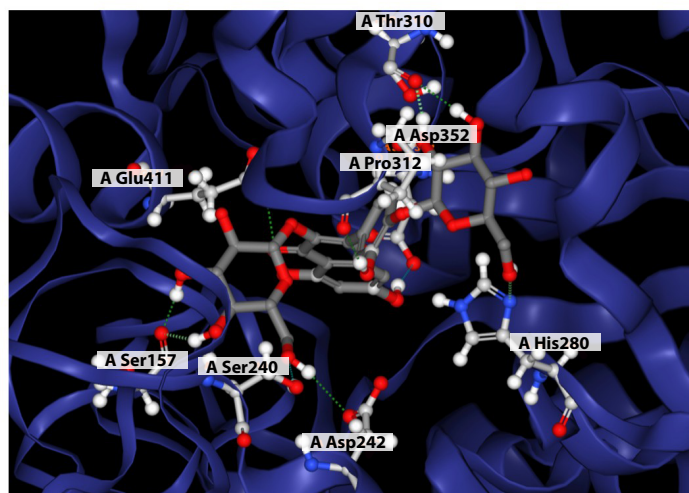
establecer posibles comparaciones con resultados experimentales previamente reportados en la literatura. Por ejemplo, se ha documentado que la naringina presenta una alta inhibición contra la enzima α -glucosidasa humana *in vitro* ($IC_{50} = 0.55 \mu M$) y un mayor número de interacciones del tipo puente de hidrógeno en el ensayo *in silico* (11 enlaces), en comparación con la acarbose ($IC_{50} = 108 \mu M$ y 9 enlaces) (Sahnoun y col., 2017). De forma complementaria, otro estudio reportó un IC_{50} de 0.174 mmol/L para la naringina (174 μM) con una energía de unión de -7.6 kJ/mol, superando a los 0.721 mmol/L de acarbose (721 μM) (Xiangju y col., 2022).

Los resultados obtenidos en el presente estudio indicaron que, se estimó un IC_{50} de 91 μM

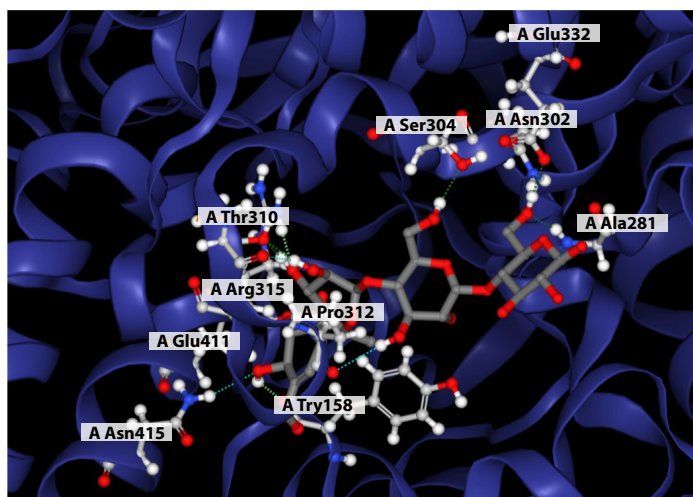
(a)



(b)



(c)



■ Figura 8. Acoplamiento molecular 3D entre CF-MA y la enzima α -glucosidasa. (a) Naringina; (b) Quercetina 3,4'-O-diglucósido; (c) Acarbosa.

Figure 8. 3D molecular docking between CF-MA and the α -glucosidase enzyme. (a) Naringin; (b) Quercetin 3,4'-O-diglucoside; (c) Acarbose.

para la naringina y 101 μM para la acarbo-
sa, utilizando datos de α -glucosidasa microbia-
na. Esta diferencia en la inhibición podría de-
berse al tipo de enzima empleada y al carác-
ter estimativo del modelo QSAR, cuyo ob-
jetivo es facilitar la identificación temprana
de compuestos con potencial terapéutico, ace-
lerando la selección de candidatos antes de
ensayos experimentales. Aun así, los resulta-
dos reflejan correctamente la tendencia ob-
servada en la literatura y respaldan el poten-
cial de la naringina como inhibidor de la α -glu-
cosidasa.

En el caso de la quercetina 3,4'-O-diglucósido,
estudios previos reportan una actividad inhi-
bidora menor frente a la α -glucosidasa, con
un valor IC_{50} de 30.3 $\mu\text{g/mL}$ (48.4 μM), mien-
tras que la acarbo-osa mostró una mayor inhi-
bición con un IC_{50} de 10.1 $\mu\text{g/mL}$ (15.6 μM) (Ni-
le y col., 2021). En contraste con los resulta-
dos obtenidos en el presente estudio, el valor
de IC_{50} predicho de la quercetina 3,4'-O-diglucó-
sido (92 μM) fue superior al de acarbo-osa
(101 μM), lo que contradice los datos experi-
mentales disponibles. Esta discrepancia puede
atribuirse a las diferencias entre los métodos
in silico e *in vitro*, ya que los primeros de-
penden del conjunto de datos y la parametri-
zación del modelo, mientras que los segundos
están condicionados por la fuente enzimática,
el pH y el medio de reacción empleados. Aun
así, la tendencia general de las predicciones
concuera con los comportamientos rela-
tivos observados para otros flavonoides co-
mo el kaemferol (Şöhretoğlu y col., 2023), lo
que respalda la capacidad del modelo como he-
rramienta estimativa útil en el cribado y selec-
ción de inhibidores potenciales.

Los resultados obtenidos mediante la RNA
permitieron predecir los compuestos con ma-
yor probabilidad de inhibir la enzima, mien-
tras que el acoplamiento molecular validó es-
tructuralmente dichas predicciones al mostrar
interacciones estables en el sitio activo. De
este modo, ambos enfoques se complementan,
integrando la predicción cuantitativa de la RNA
con la confirmación estructural del docking.

Algunos autores reportan una relación posi-
va entre los ensayos de acoplamiento molecu-
lar y los ensayos *in vitro* (Tolmie y col., 2021;
Mehmood y col., 2022) y han enfatizado la
importancia de los ensayos *in silico* para esti-
mar la inhibición enzimática, especialmente
para la evaluación de nuevas moléculas antes
de los ensayos *in vitro* e *in vivo*. Esto respal-
da el enfoque adoptado en el presente trabajo,
donde las predicciones *in silico* no solo ofre-
cieron resultados coherentes con la literatura,
sino que también permitieron identificar com-
puestos prometedores para futuros estudios
experimentales. Cabe destacar que la combina-
ción de datos de Phenol-Explorer y ChEMBL
constituye un aspecto innovador del estudio,
al integrar información estructural y bioacti-
va de compuestos fenólicos, fortaleciendo la
capacidad predictiva del modelo y su aplicabi-
lidad en la identificación de nuevos inhibido-
res de α -glucosidasa. Aunque los compuestos
identificados ya se habían reportado como in-
hibidores de α -glucosidasa, la aportación prin-
cipal es la validación de un enfoque eficiente
y adaptable a otros sistemas enzimáticos, ca-
paz de priorizar compuestos con alto potencial
bioactivo y reducir el tiempo y recursos ne-
cesarios para la evaluación experimental.

CONCLUSIONES

La RNA desarrollada, configurada con siete
neuronas en la capa oculta e implementando
los descriptores SpMin7_Bhm y AATSC5s co-
mo variables de entrada, demostró una eleva-
da capacidad predictiva para estimar la ac-
tividad inhibidora frente a la enzima α -gluco-
sidasa (isomaltosa) ($R = 0.9803$). La selección
de estos descriptores constituye una contribu-
ción técnica relevante, al evidenciar su efica-
cia para modelar la inhibición en comparación
con descriptores comúnmente empleados co-
mo LogP o MR. Además, el uso de análisis de
correlación de Pearson, componentes principa-
les y conglomerados permitió reducir los 1 444
descriptores iniciales a dos, de manera riguro-
sa y bien justificada, minimizando la multicoli-
nearidad y maximizando la representatividad de
los datos. La combinación del modelado QSAR
mediante RNA y los análisis de acoplamiento

molecular representa un aporte significativo a la quimioinformática aplicada, al proporcionar un enfoque dual para predecir y validar la actividad biológica de compuestos fenólicos, reduciendo la necesidad de ensayos experimentales preliminares y orientando de manera más eficiente la búsqueda de nuevos inhibidores naturales de α -glucosidasa. Entre los compuestos evaluados, la naringina y la quercetina 3,4'-O-diglucósido destacaron como los candidatos más prometedores, al presentar afinidades superiores a las de la acarbosa tanto en las predicciones del modelo como en los análisis de docking (rígido, flexible y 3D), lo que refuerza su potencial como inhibidores de interés far-

macológico. El presente diseño metodológico integra herramientas estadísticas y computacionales de forma estructurada, con lo que demuestra la capacidad del enfoque QSAR-RNA-Docking para filtrar compuestos bioactivos de manera eficiente. Es necesario corroborar experimentalmente los resultados obtenidos por este método y ampliar la base de datos con nuevos compuestos y descriptores, a fin de fortalecer la robustez y generalización del modelo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararon no tener conflictos de intereses de ningún tipo.

REFERENCIAS

- Alongi, M., Frías-Celayeta, J. M., Vríz, R., Kinse-lla, G. K., Rulikowska, A., & Anese, M. (2021). *In vitro* digestion nullified the differences triggered by roasting in phenolic composition and α -glucosidase inhibitory capacity of coffee. *Food Chemistry*, 342, 128289. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128289>
- Burden, F. R. (1989). Molecular identification number for substructure searches. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 29(3), 225-227. <https://doi.org/10.1021/ci00063a011>
- Chapman, J., Truong, V. K., & Cozzolino, D. (2022). *Artificial intelligence applied to healthcare and biotechnology*. In D. Barh (Ed.), *Biotechnology in Healthcare: Technologies and Innovations* (pp. 249- 257). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89837-9.00001-2>
- Chen, J. G., Wu, S. F., Zhang, Q. F., Yin, Z. P., & Zhang, L. (2020). α -Glucosidase inhibitory effect of anthocyanins from *Cinnamomum camphora* fruit: Inhibition kinetics and mechanistic insights through *in vitro* and *in silico* studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 143, 696-703. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.091>
- Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I. I., Cronin, M., Dearden, J., Gramatica, P., Martin, Y. C., Todeschini, R., Consonni, V., Kuz'Min, V. E., Cramer, R., Benigni, R., Yang, C., Rathman, J., Terfloth, L., Gasteiger, J., Richard, A., & Tropsha, A. (2014). QSAR modeling: Where have you been? Where are you going to? *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(12), 4977-5010. <https://doi.org/10.1021/jm4004285>
- Daoui, O., Mkhayar, K., Elkhatabi, S., Chtita, S., Zgou, H., & Elkhlabi, R. (2022). Design of novel carbocycle-fused quinoline derivatives as potential inhibitors of lymphoblastic leukemia cell line MOLT-3 using 2D-QSAR and ADME-Tox studies. *RHAZES: Green and Applied Chemistry*, 14(0), 36-61. <https://doi.org/10.48419/IMIST.PRSM/RHAZES-V14.31152>
- Doungwichitrkul, T., Damsud, T., & Phuwapraisirisan, P. (2024). α -Glucosidase Inhibitors from Cold-Pressed Black Sesame (*Sesamum indicum*) Meal: Characterization of New Furofuran Lignans, Kinetic Study, and In Vitro Gastrointestinal Digestion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 72(2), 1044-1054. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04159>
- El-fadili, M., Er-raiy, M., Imtara, H., Noman, O. M., Mothana, R. A., Abdullah, S., Zerougui, S., & Elhal-laoui, M. (2023). QSAR, ADME-Tox, molecular docking and molecular dynamics simulations of novel selective glycine transporter type 1 inhibitors with memory enhancing properties. *Heliyon*, 9(2), e13706. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13706>
- Emonts, J. & Buyel, J. F. (2023). An overview of descriptors to capture protein properties – Tools and perspectives in the context of QSAR modeling. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 21, 3234-3247. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2023.05.022>
- European Bioinformatics Institute (2025). Base de datos ChEMBL. [En línea]. Disponible en: <https://>

www.ebi.ac.uk/chembl/. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2025.

Gálvez, J., Garcia, R., Salabert, M. T., & Soler, R. (2002). Charge Indexes. New Topological Descriptors. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 34(3), 520–525. <https://doi.org/10.1021/CIO0019A008>

Guan, L., Long, H., Ren, F., Li, Y., & Zhang, H. (2022). A Structure—Activity Relationship Study of the Inhibition of α -Amylase by Benzoic Acid and Its Derivatives. *Nutrients*, 14(9), 1931. <https://doi.org/10.3390/NU14091931/S1>

Gupta, R., Srivastava, D., Sahu, M., Tiwari, S., Ambasta, R. K., & Kumar, P. (2021). Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Molecular Diversity*, 25(3), 1315–1360. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10217-3>

Hossain, U., Das, A. K., Ghosh, S., & Sil, P. C. (2020). An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food and Chemical Toxicology*, 145, 111738. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111738>

Hung, C. & Gini, G. (2021). QSAR modeling without descriptors using graph convolutional neural networks: the case of mutagenicity prediction. *Molecular Diversity*, 25(3), 1283–1299. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10250-2>

Javaid, M., Haleem, A., Singh, R. P., & Suman, R. (2022). Artificial Intelligence Applications for Industry 4.0: A Literature-Based Study. *Journal of Industrial Integration and Management*, 7(1), 83–111. <https://doi.org/10.1142/S2424862221300040>

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727–747. <https://doi.org/10.1093/AJCN/79.5.727>

Mehmood, R., Mughal, E. U., Elkaeed, E. B., Obaid, R. J., Nazir, Y., Al-Ghulikah, H. A., Al-Ghulikah, H., Naeem, N., Munirah M. Al-Rooqi, Ahmed, S. A., Wadood-Shah, A. S., & Sadiq, A. (2022). Synthesis of Novel 2,3-Dihydro-1,5-Benzothiazepines as α -Glucosidase Inhibitors: In Vitro, In Vivo, Kinetic, SAR, Molecular Docking, and QSAR Studies. *ACS Omega*, 7(34), 30215–30232. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03328>

Minitab Support. (2023). *Interpretar todos los estadísticos y gráficas para Correlación*. Minitab. [En línea]. Disponible en: [\[mx/minitab/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/how-to/correlation/interpret-the-results/all-statistics-and-graphs/\]\(https://support.minitab.com/es-mx/minitab/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/how-to/correlation/interpret-the-results/all-statistics-and-graphs/\) Fecha de consulta: 16 de octubre de 2025.](https://support.minitab.com/es-</p>
</div>
<div data-bbox=)

National Library of Medicine (2025). PubChem. [En línea]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2025.

Neveu, V., Perez-Jiménez, J., Vos, F., Crespy, V., du-Chaffaut, L., Mennen, L., Knox, C., Eisner, R., Cruz, J., Wishart, D., & Scalbert, A. (2010). Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. Database: *The Journal of Biological Databases and Curation*, 2010. <https://doi.org/10.1093/DATABASE/BAP024>

Nile, A., Gansukh, E., Park, G. S., Kim, D. H., & Nile, S. H. (2021). Novel insights on the multi-functional properties of flavonol glucosides from red onion (*Allium cepa* L) solid waste – In vitro and in silico approach. *Food Chemistry*, 335, 127650. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2020.127650>

Nirwan, S., Chahal, V., & Kakkar, R. (2022). A comparative study of different docking methodologies to assess the protein-ligand interaction for the E. coli MurB enzyme. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 40(21), 11229–11238. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1957019>

Patra, J. C. & Chua, K. H. K. (2010). Neural network based drug design for diabetes mellitus using QSAR with 2D and 3D descriptors. *The 2010 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, 1–8. <https://doi.org/10.1109/IJCNN.2010.5596935>

Phenol-Explorer (2025). Base de datos sobre compuestos fenólicos en alimentos. [En línea]. Disponible en: <http://phenol-explorer.eu/>. Fecha de consulta: 16 de marzo de 2025.

Pinzi, L. & Rastelli, G. (2019). Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>

Poovitha, S., & Parani, M. (2016). In vitro and in vivo α -amylase and α -glucosidase inhibiting activities of the protein extracts from two varieties of bitter melon (*Momordica charantia* L.). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(S1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1085-1>

RCSB Protein Data Bank (2025). Banco de Datos de Proteínas RCSB. [En línea]. Disponible en: <https://www.rcsb.org>. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2025.

2025.

Rosenfeld, R., Vajda, S., & DeLisi, C. (1995). Flexible docking and design. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 24(1), 677-700. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.BB.24.060195.003333/CITE/REFWORKS>

Rothwell, J. A., Perez-Jimenez, J., Neveu, V., Medina-Remón, A., M'Hiri, N., García-Lobato, P., Manach, C., Knox, C., Eisner, R., Wishart, D. S., & Scalbert, A. (2013). Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database*, 2013. <https://doi.org/10.1093/DATABASE/BAT070>

Rusinko, A., Rezaei, M., Friedrich, L., Buchstaller, H. P., Kuhn, D., & Ghogare, A. (2024). AIDDISON: Empowering Drug Discovery with AI/ML and CADD Tools in a Secure, Web-Based SaaS Platform. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 64(1), 3-8. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01016>

Sahnoun, M., Trabelsi, S., & Bejar, S. (2017). Citrus flavonoids collectively dominate the α -amylase and α -glucosidase inhibitions. *Biologia (Poland)*, 72(7), 764-773. <https://doi.org/10.1515/biolog-2017-0091>

Sim, L., Willemsma, C., Mohan, S., Naim, H. Y., Pinto, B. M., & Rose, D. R. (2010). Structural Basis for Substrate Selectivity in Human Maltase-Glucoamylase and Sucrase-Isomaltase N-terminal Domains. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(23), 17763. <https://doi.org/10.1074/JBC.M109.078980>

Salazar-López, N. J., López-Rodríguez, C. V., Hernández-Montoya, D. A., & Campos-Vega, R. (2020). Health Benefits of Spent Coffee Grounds. In *Food Wastes and By-products*, 327-351. <https://doi.org/10.1002/9781119534167.ch11>

Simeon, S. & Jongkon, N. (2019). Construction of Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) Models to Predict Potency of Structurally Diversed Janus Kinase 2 Inhibitors. *Molecules* 24(23), 4393 <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24234393>

Singh, P., Kumar, R., Sharma, B. K., & Prabhakar, Y. S. (2009). Topological descriptors in modeling malonyl coenzyme A decarboxylase inhibitory activity: N-Alkyl-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropylphenyl) amide derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(1), 77-85. <https://doi.org/10.1080/14756360801915336>

Şöhretoğlu, D., Renda, G., Arroo, R., Xiao, J., & Sari,

S. (2023). Advances in the natural α -glucosidase inhibitors. *EFood*, 4(5). <https://doi.org/10.1002/efd2.112>

Taiwo, A. E., Okoji, A. I., Eloka-Eboka, A. C., & Musonge, P. (2022). The role of artificial neural networks in bioproduct development: a case of modeling and optimization studies. *Current Trends and Advances in Computer-Aided Intelligent Environmental Data Engineering*, 417-431. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85597-6.00007-0>

Todeschini, R. & Consonni, V. (2009). Molecular Descriptors for Chemoinformatics: Volume I: Alphabetical Listing (Second edition). Wiley-VCH.

Tolmie, M., Bester, M. J., & Apostolides, Z. (2021). Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by herbal compounds for the treatment of type 2 diabetes: A validation of in silico reverse docking with in vitro enzyme assays. *Journal of Diabetes*, 13(10), 779-791. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13163>

Tropsha, A. (2010). Best Practices for QSAR Model Development, Validation, and Exploitation. *Molecular Informatics*, 29(6-7), 476-488. <https://doi.org/10.1002/MINF.201000061>

Wang, Z., Li, S., Ge, S., & Lin, S. (2020). Review of Distribution, Extraction Methods, and Health Benefits of Bound Phenolics in Food Plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(11), 3330-3343. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b06574>

Xiangju, Z., Yuqin, C., Zhongping, Y., Qi, L., Jianwei, Z., Daobang, T., Jiguang, C., Xiangju, Z., Yuqin, C., Zhongping, Y., Qi, L., Jianwei, Z., Daobang, T., & Jiguang, C. (2022). Inhibitory Effect of Naringin on α -Glucosidase and Its Mechanism. *Science and Technology of Food Industry*, 43(8), 157-164. <https://doi.org/10.13386/J.ISSN1002-0306.2021080184>

Xu, Y. (2022). Deep neural networks for QSAR. In A. Heifetz (Ed.), *Artificial intelligence in drug design* (pp. 233-260). Humana. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1787-8_10

Yamamoto, K., Miyake, H., Kusunoki, M., & Osaka, S. (2010). Crystal structures of isomaltase from *Saccharomyces cerevisiae* and in complex with its competitive inhibitor maltose. *FEBS Journal*, 277(20), 4205-4214. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07810.x>

Yap, C. W. (2011). PaDEL-descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *Journal of Computational Chemistry*, 32(7), 1466-1474. <https://doi.org/10.1002/JCC.21707>

Yoshikawa, T., Mifune, Y., Inui, A., Nishimoto, H., Yamaura, K., Mukohara, S., Shinohara, I., & Kuroda, R. (2022). Quercetin treatment protects the Achilles tendons of rats from oxidative stress induced by hyperglycemia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23 (1), 563. <https://doi.org/10.1186/s12891-02205513-4>

Yue, L. M., Lee, J., Zheng, L., Park, Y. D., Ye, Z. M., & Yang, J. M. (2017). Computational prediction integrating the inhibition kinetics of gallotanin on α -glucosidase. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 829-838. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.106>

Zdrzil, B., Felix, E., Hunter, F., Manners, E. J., Blackshaw, J., Corbett, S., de-Veij, M., Ioannidis, H., Lopez, D. M., Mosquera, J. F., Magarinos, M. P., Bosc, N., Arcila, R., Kizilören, T., Gaulton, A., Bento, A. P., Adasme, M. F., Monecke, P., Landrum, G. A., & Leach, A. R. (2024). The ChEMBL Database in 2023: a drug discovery platform spanning multiple bioactivity data types and time periods. *Nucleic Acids Research*, 52(D1), D1180-D1192. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAD1004>

Zerroug, E., Belaidi, S., & Chtita, S. (2021). Artificial neural network-based quantitative structure-activity relationships model and molecular docking for virtual screening of novel potent acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 68(8), 1379-1399. <https://doi.org/10.1002/jccs.202000457>