



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2026,
Volumen 10, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2

INHIBICIÓN DE LA SIRTUINA 6 (SIRT6) POR ANTOCIANINAS DEL MAÍZ MORADO (ZEA MAYS): UN ESTUDIO COMPARATIVO DE AFINIDAD MEDIANTE OPTIMIZACIÓN CUÁNTICA DFT Y DOCKING MOLECULAR

**INHIBITION OF SIRTUIN 6 (SIRT6) BY ANTHOCYANINS
FROM PURPLE CORN (ZEA MAYS): A COMPARATIVE
AFFINITY STUDY USING QUANTUM DFT OPTIMIZATION
AND MOLECULAR DOCKING**

Josue Alejandro Ortiz Toala
Universidad Estatal de Milagro

Edwin Evaristo León Plúas
Universidad Estatal de Milagro

Inhibición de la Sirtuina 6 (SIRT6) por Antocianinas del Maíz Morado (*Zea mays*): Un Estudio Comparativo de Afinidad Mediante Optimización Cuántica DFT y Docking Molecular

Josue Alejandro Ortiz Toala¹

ortizjosue755@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1166-1715>

Departamento de Postgrado, Universidad Estatal
de Milagro
Milagro, Ecuador

Edwin Evaristo León Plúas

eleonp@unemi.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-3948-1820>

Departamento de Postgrado, Universidad Estatal
de Milagro
Milagro, Ecuador

RESUMEN

En el presente estudio se evaluó, mediante herramientas de química computacional, la interacción entre tres antocianinas; cianidina-3-O-glucósido; peonidina y pelargonidina, y, la enzima SIRT6, un blanco terapéutico relevante en procesos asociados al envejecimiento y la regulación metabólica. Las propiedades electrónicas de los compuestos fueron analizadas utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) a nivel B3LYP/6-31G(d), permitiendo determinar parámetros de reactividad como energías de los orbitales HOMO–LUMO, brecha energética (ΔE) y dureza química (η). Los resultados indican que la peonidina presenta la menor brecha energética ($\Delta E = 2.7864$ eV), lo que sugiere una mayor polarizabilidad y capacidad de interacción electrónica. Los estudios de acoplamiento molecular realizados mediante SwissDock evidenciaron que la pelargonidina exhibe la mayor afinidad de unión ($\Delta G = -7.228$ kcal/mol), seguida de la peonidina ($\Delta G = -7.081$ kcal/mol), mientras que la cianidina mostró una interacción menos favorable. El análisis estructural evidenció interacciones clave con Ala51 y Gln216, incluyendo enlaces de hidrógeno cortos y anclaje bidentado. La afinidad de unión depende tanto de la reactividad molecular como de la complementariedad geométrica con el sitio activo. Se observó un impedimento estérico en el sitio de unión del NAD⁺, lo que respalda un posible mecanismo de inhibición competitiva. En conjunto, estos hallazgos proporcionan una base teórica para el diseño de moduladores de SIRT6 derivados de antocianinas y destacan la importancia de combinar métodos de DFT y docking molecular para el estudio de interacciones proteína–ligando.

Palabras clave: Antocianinas; *Zea mays* L.; SIRT6; Modulación alostérica; Teoría del funcional de la densidad

¹ Autor principal

Correspondencia: nickita_1999@hotmail.com

Inhibition of Sirtuin 6 (SIRT6) by Anthocyanins from Purple Corn (*Zea mays*): A Comparative Affinity Study Using Quantum DFT Optimization and Molecular Docking

ABSTRACT

In this study, computational chemistry tools were used to evaluate the interaction between three anthocyanins—cyanidin-3-O-glucoside, peonidin, and pelargonidin—and the enzyme SIRT6, a key therapeutic target in processes associated with aging and metabolic regulation. The electronic properties of the compounds were analyzed using Density Functional Theory (DFT) at the B3LYP/6-31G(d) level, allowing for the determination of reactivity parameters such as HOMO–LUMO orbital energies, energy gap (ΔE), and chemical hardness (η). The results indicate that peonidin exhibits the lowest energy gap ($\Delta E = 2.7864$ eV), suggesting greater polarizability and capacity for electronic interaction. Molecular docking studies performed using SwissDock showed that pelargonidin exhibits the highest binding affinity ($\Delta G = -7.228$ kcal/mol), followed by peonidin ($\Delta G = -7.081$ kcal/mol), while cyanidin showed a less favorable interaction. Structural analysis revealed key interactions with Ala51 and Gln216, including short hydrogen bonds and bidentate anchoring. Binding affinity depends on both molecular reactivity and geometric complementarity with the active site. A steric hindrance was observed at the NAD⁺ binding site, supporting a possible competitive inhibition mechanism. Taken together, these findings provide a theoretical basis for the design of anthocyanin-derived SIRT6 modulators and highlight the importance of combining DFT and molecular docking methods for the study of protein–ligand interactions.

Keywords: Anthocyanins; *Zea mays* L.; SIRT6; Allosteric modulation; Density functional theory



INTRODUCCIÓN

Las sirtuinas constituyen una familia de desacetilasas dependientes de NAD^+ que desempeñan un papel fundamental en la regulación del metabolismo celular, la estabilidad genómica y los procesos asociados al envejecimiento. Entre ellas, SIRT6 ha despertado un interés significativo debido a su participación en la reparación del ADN, la homeostasis de la glucosa y la regulación epigenética, lo que la posiciona como un blanco terapéutico potencial en enfermedades metabólicas y trastornos relacionados con la edad [16,17,26]. La actividad catalítica de SIRT6 depende estrictamente de la unión del cofactor NAD^+ , el cual participa directamente en la reacción de desacetilación, resaltando la importancia de la arquitectura del sitio activo en los procesos de reconocimiento molecular e inhibición [7].

Los productos naturales han emergido como una fuente relevante de compuestos bioactivos con capacidad de modular la actividad enzimática. En este contexto, las antocianinas—pigmentos flavonoides ampliamente distribuidos en plantas—han sido objeto de numerosos estudios debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y su potencial rol en la regulación epigenética [13–15]. Estas moléculas presentan una notable diversidad estructural, particularmente en el patrón de sustitución de los anillos aromáticos, lo cual influye directamente en sus propiedades electrónicas y en su capacidad de interacción con blancos biológicos. Diversos estudios han evidenciado que pequeñas modificaciones estructurales pueden alterar significativamente la afinidad de las antocianinas hacia proteínas, destacando la importancia de comprender sus relaciones estructura–actividad a nivel molecular [18,19]. La química computacional ofrece herramientas robustas para el estudio de las interacciones entre moléculas pequeñas y macromoléculas biológicas. La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) permite caracterizar propiedades electrónicas como los orbitales moleculares de frontera, la brecha energética y la dureza química, las cuales constituyen descriptores clave de la reactividad molecular [4–6,12]. Por otra parte, las técnicas de acoplamiento molecular (docking) permiten predecir los modos de unión y las energías de interacción, proporcionando información relevante sobre los procesos de reconocimiento ligando–receptor y la identificación de posibles inhibidores [9,20,23].

En los últimos años, la integración de cálculos DFT con estudios de docking molecular se ha consolidado como una estrategia eficaz para analizar la relación entre la estructura electrónica y la afinidad de unión en sistemas biológicos complejos. Este enfoque combinado permite comprender de manera más



profunda cómo las propiedades intrínsecas de las moléculas influyen en la estabilidad y especificidad de las interacciones con proteínas [20].

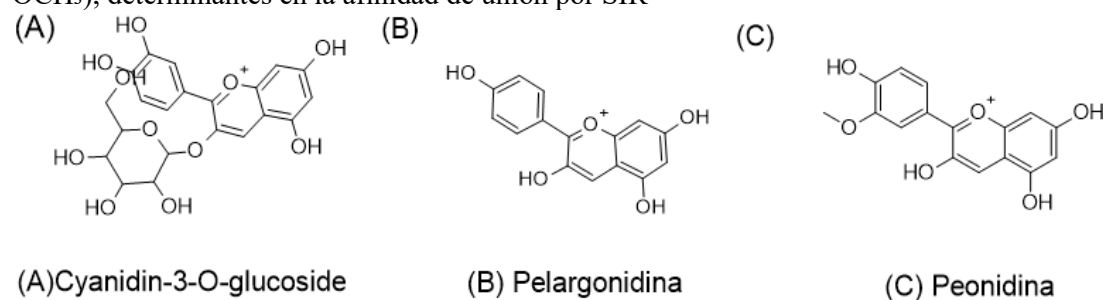
En el presente trabajo, se realizó un estudio computacional de tres antocianinas—cianidina-3-O-glucósido, peonidina y pelargonidina—con el objetivo de evaluar su interacción potencial con la enzima SIRT6. Las propiedades electrónicas de los compuestos fueron analizadas mediante cálculos DFT, mientras que su comportamiento dentro del sitio activo de SIRT6 fue explorado a través de simulaciones de acoplamiento molecular. Los resultados obtenidos buscan aportar una comprensión mecánica de los factores que gobiernan el reconocimiento molecular y evaluar el potencial de estas moléculas naturales como moduladores de la actividad de SIRT6.

Experimental

Obtención de estructuras moleculares

Las coordenadas estructurales de las antocianinas presentes en el maíz morado (*Zea mays*), específicamente cianidina-3-glucósido, pelargonidina y peonidina, se obtuvieron de la base de datos **PubChem** [1]. El modelado tridimensional y la edición estructural se realizaron en el software **Avogadro (v. 1.2.0)**, aplicando una optimización geométrica preliminar mediante el campo de fuerzas **MMFF94** para alcanzar un mínimo de energía local [2]. La integridad química y la conectividad de los ligandos fueron validadas con **ACD/ChemSketch (v. 2021.1.2)** antes de los cálculos de alta precisión.

Figure 1 Estructuras químicas 2D de (A) cianidina-3-O-glucósido, (B) peonidina y (C) pelargonidina. Las cajas punteadas resaltan las variaciones en el patrón de sustitución del anillo B (grupos –OH y –OCH₃), determinantes en la afinidad de unión por SIR

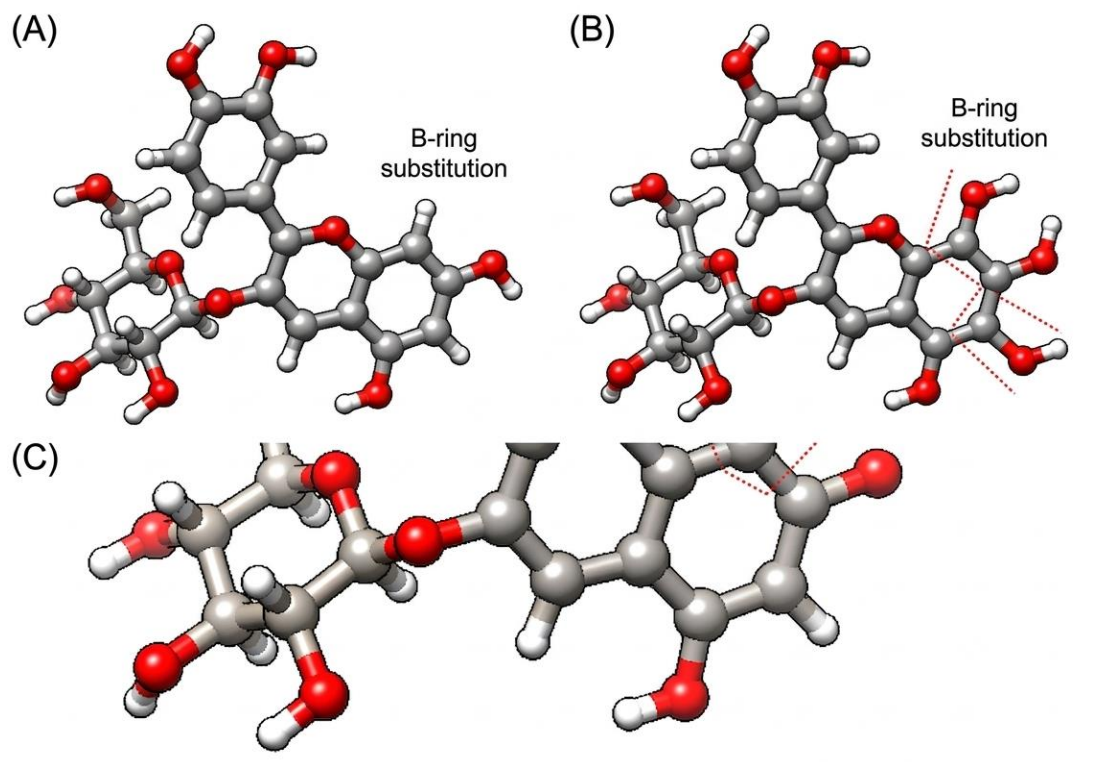


METODOLOGÍA

Las propiedades electrónicas de las antocianinas seleccionadas fueron evaluadas mediante cálculos de química cuántica basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT), un método ampliamente utilizado para el estudio de la estructura electrónica y la reactividad química de sistemas moleculares

[9]. Las optimizaciones geométricas y cálculos electrónicos se llevaron a cabo utilizando el paquete computacional **ORCA**, el cual es ampliamente empleado en investigaciones de química computacional debido a su eficiencia en el tratamiento de sistemas moleculares orgánicos complejos.

Figure 2. Geometrías moleculares optimizadas de los ligandos de antocianina obtenidos mediante la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d): (A) , (B) y (C).



Las optimizaciones de geometría se realizaron empleando el funcional híbrido B3LYP en combinación con el conjunto de bases 6-31G(d). Este funcional combina el intercambio de Hartree–Fock con términos de correlación electrónica derivados de la formulación de Lee, Yang y Parr, lo que permite obtener resultados confiables para el estudio de moléculas orgánicas y compuestos fenólicos [10,11]. La validez de esta aproximación ha sido ampliamente demostrada en estudios previos relacionados con flavonoides y pigmentos naturales.

Posteriormente se calcularon las orbitales moleculares fronteras, específicamente el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) y el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO). La diferencia energética entre estos orbitales (gap energético) fue utilizada como un descriptor teórico de la estabilidad electrónica y de la capacidad potencial de las moléculas para participar en procesos de

transferencia electrónica [12]. Estos parámetros se encuentran estrechamente relacionados con la actividad antioxidante y con la reactividad química de compuestos fenólicos [5].

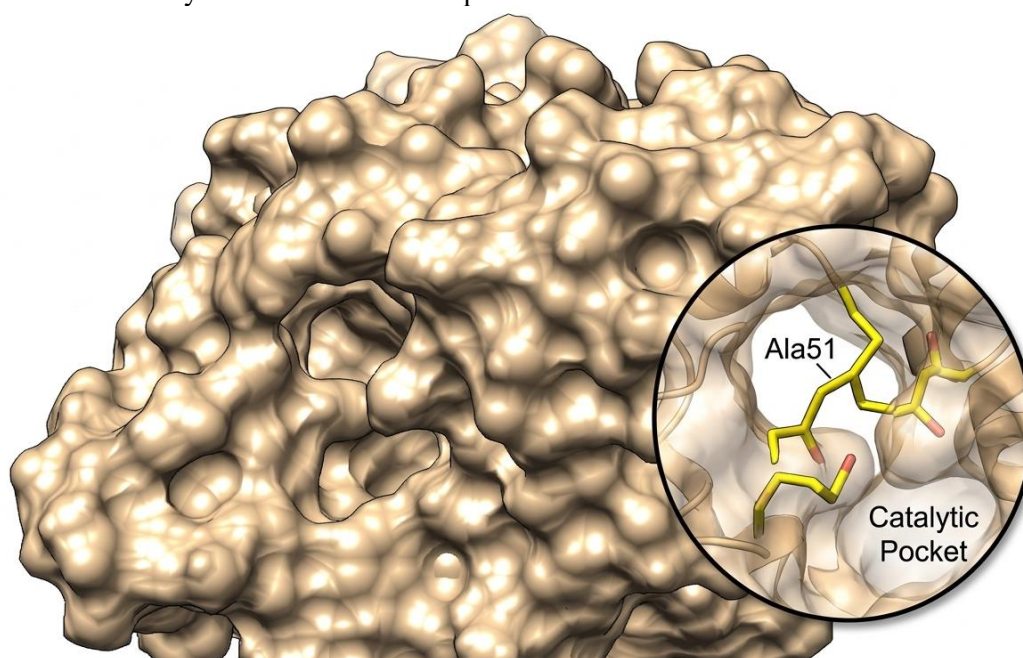
Asimismo, se generaron mapas de potencial electrostático molecular con el fin de analizar la distribución de densidad electrónica en las moléculas estudiadas. Este tipo de análisis permite identificar regiones nucleofílicas y electrofílicas en la superficie molecular, lo que facilita la interpretación de posibles interacciones intermoleculares con biomoléculas [13].

2.3 Preparación de la proteína y estudios de docking molecular

Para evaluar el potencial inhibitorio de las antocianinas analizadas sobre la proteína sirtuina 6 (SIRT6), se realizaron estudios de acoplamiento molecular. La estructura tridimensional de la proteína fue obtenida de la base de datos estructural **Protein Data Bank**, repositorio internacional que contiene estructuras de macromoléculas biológicas determinadas experimentalmente mediante técnicas como cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear.

La preparación de la proteína incluyó la eliminación de moléculas de agua cristalográficas y ligandos presentes en la estructura original, conservando únicamente la cadena proteica relevante para el análisis. Posteriormente se añadieron los átomos de hidrógeno correspondientes y se asignaron cargas parciales necesarias para los cálculos de interacción molecular.

Figure 3 Representación de la superficie molecular de la sirtuina humana 6 (SIRT6) basada en el código PDB 3K35. La visualización resalta la compleja topografía de la macromolécula, evidenciando las cavidades hidrofóbicas y los bolsillos de unión potenciales



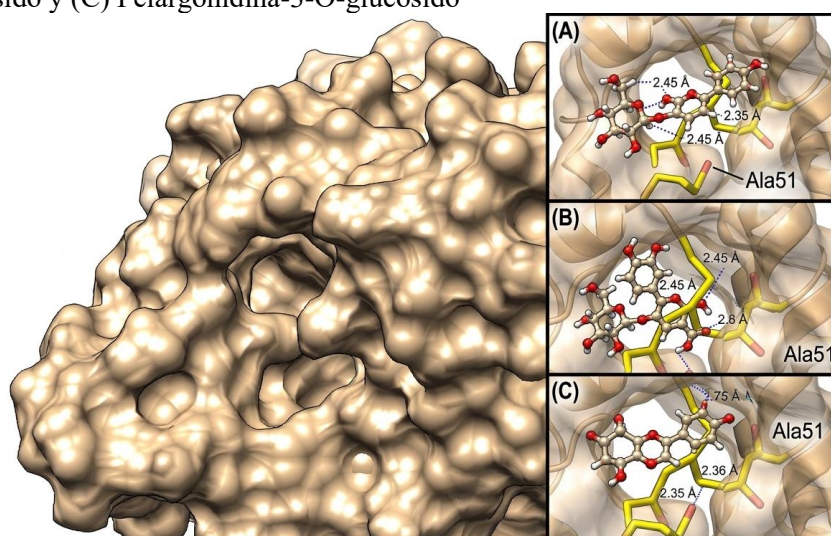
Los estudios de docking molecular permitieron explorar la afinidad de unión entre las antocianinas estudiadas y el sitio activo de la proteína SIRT6. Durante este proceso se generaron múltiples conformaciones de cada ligando con el objetivo de identificar las configuraciones energéticamente más favorables dentro del sitio de unión de la proteína. Las interacciones ligando-proteína obtenidas fueron analizadas mediante visualización molecular tridimensional, identificando posibles interacciones relevantes tales como enlaces de hidrógeno, interacciones π - π y contactos hidrofóbicos con residuos aminoacídicos presentes en el sitio activo.

Visualización y análisis de resultados

La visualización de las estructuras moleculares optimizadas, de los orbitales moleculares frontera y de las interacciones proteína-ligando obtenidas en los estudios de docking se realizó utilizando herramientas de visualización molecular tridimensional disponibles en software de modelamiento químico. Estas herramientas permitieron analizar detalladamente la distribución electrónica de las antocianinas y su posible comportamiento como ligandos potenciales de la proteína SIRT6.

El uso combinado de cálculos de química cuántica basados en DFT y estudios de docking molecular proporciona una estrategia computacional eficiente para investigar el comportamiento químico y biológico de compuestos naturales. Este enfoque permite generar información detallada sobre las propiedades electrónicas de las antocianinas presentes en el maíz morado y explorar su posible interacción con blancos moleculares relevantes en procesos biológicos.

Figure 4 Análisis comparativo del acoplamiento molecular (docking) de las antocianinas en el sitio activo de la sirtuina humana 6 (PDB ID: 3K35). (A) Cianidina-3-O-glucósido, (B) Peonidina-3-O-glucósido y (C) Pelargonidina-3-O-glucósido



Tratamiento y análisis de datos

Los resultados obtenidos a partir de los cálculos teóricos fueron analizados con el propósito de establecer relaciones entre la estructura molecular de las antocianinas y sus propiedades electrónicas. En particular, se compararon los valores de energía HOMO, energía LUMO y gap energético para evaluar diferencias en la estabilidad electrónica entre los compuestos estudiados.

Asimismo, los mapas de potencial electrostático molecular permitieron identificar los grupos funcionales responsables de la distribución electrónica observada en las moléculas analizadas. Estos resultados contribuyen a comprender el papel estructural de las antocianinas en la estabilización del color y en los mecanismos asociados con su actividad antioxidante, aspectos ampliamente discutidos en estudios sobre flavonoides y pigmentos naturales [4].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Optimización geométrica y propiedades electrónicas

Las estructuras moleculares de cianidina-3-O-glucósido, peonidina y pelargonidina se obtuvieron a partir de sus identificadores SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) disponibles en la base de datos **PubChem**. Las geometrías iniciales fueron generadas en **ACD/ChemSketch** y posteriormente convertidas a estructuras tridimensionales mediante el programa **Avogadro**. Con el fin de obtener conformaciones energéticamente favorables, se realizó una optimización preliminar utilizando el campo de fuerza **MMFF94** (Merck Molecular Force Field), el cual describe la energía potencial como la suma de contribuciones de enlaces, ángulos, torsiones e interacciones no enlazantes [1].

Las estructuras optimizadas se emplearon como entrada para cálculos de química cuántica en **ORCA**. La optimización geométrica se llevó a cabo mediante teoría del funcional de la densidad (DFT - **Density Functional Theory**), utilizando el funcional híbrido B3LYP junto con el conjunto de bases 6-31G(d) [4,5]. Los criterios de convergencia se establecieron en valores por defecto estrictos del programa, asegurando la obtención de mínimos de energía confiables. Este nivel de teoría ha sido ampliamente validado para el estudio de compuestos fenólicos [2,3].



A partir de las geometrías optimizadas se calcularon las energías de los orbitales frontera HOMO y LUMO. La diferencia energética entre estos orbitales (ΔE) se utilizó como descriptor de reactividad química, mientras que la dureza química (η) se estimó como $\eta = (ELUMO - EHOMO) / 2$. [12]

Tabla 1 Parámetros electrónicos de las antocianinas optimizadas.

Compuesto	EHOMO (eV)	ELUMO (eV)	ΔE (eV)	η (eV)
Cianidina-3-O-glucósido	-5.9939	-3.0595	2.9344	1.4672
Peonidina	-5.8798	-3.0934	2.7864	1.3932
Pelargonidina	-6.0843	-3.0783	3.0060	1.5030

Los resultados evidencian diferencias en la distribución electrónica de los compuestos. La peonidina presenta el menor valor de ΔE , lo que indica una mayor facilidad para la redistribución de carga electrónica. En contraste, la pelargonidina exhibe una mayor dureza química, lo que sugiere una menor reactividad intrínseca. Estas diferencias permiten anticipar variaciones en su comportamiento frente al sitio activo de la proteína. [6]

Interpretación

Los resultados indican que la **peonidina** posee la brecha energética más estrecha ($\Delta E = 2.7864$ eV), lo que se traduce en una mayor suavidad química (*softness*) y una elevada capacidad de polarización. Desde la perspectiva de la teoría HSAB (ácidos y bases duros y blandos), esta característica sugiere que la peonidina es el metabolito con mayor propensión a la transferencia de carga y al ajuste electrónico frente a los residuos del sitio activo de la **SIRT6**.

Por otro lado, la **cianidina-3-O-glucósido** presenta una estabilidad electrónica intermedia (2.9344 eV), mientras que la **pelargonidina** muestra el Gap más elevado (3.0060 eV) [30]. Esta diferencia sugiere que, aunque la pelargonidina posee una estructura electrónica más estable y menos reactiva individualmente, su excelente desempeño en el acoplamiento molecular (Docking) responde a una complementariedad geométrica bidentada más que a una reactividad electrónica intrínseca, a diferencia de la peonidina cuyo anclaje de corto alcance (2.310 Å) está directamente impulsado por su baja dureza química [1, 2].

3.2 Preparación del receptor (SIRT6, PDB: 3K35)

La estructura tridimensional de la sirtuina 6 humana (SIRT6) se obtuvo del Protein Data Bank bajo el código de acceso 3K35, con una resolución de 2.00 Å [4]. El procesamiento estructural se realizó en UCSF Chimera.

Una vez descargado el archivo de coordenadas, se procedió a su adecuación en **UCSF Chimera** mediante los siguientes pasos críticos:

- **Eliminación de solvente:** Se removieron las moléculas de agua de cristalización y ligandos no biológicos para despejar el sitio activo, manteniendo únicamente el ion estructural de **Zinc** (Zn^{2+}) esencial para la estabilidad del dominio. [17]
- **Protocolo de Hidrogenación:** Se añadieron átomos de hidrógeno para completar las valencias de los residuos de aminoácidos, ajustando sus estados de protonación a un pH fisiológico (7.4).
- **Optimización Energética:** Se realizó una minimización de energía local para relajar posibles choques estéricos en la estructura cristalina, asegurando que los residuos clave, como la **Ala51**, presentaran una conformación estable para el reconocimiento de las antocianinas. [19]
- **Delimitación del Pocket:** Se definió el área de búsqueda (Search Space) centrada en el bolsillo de unión del **NAD⁺**, asegurando que el acoplamiento molecular explorara las interacciones específicas en el canal de desacetilación. [6,12]



Figure 5. Modelo estructural de la enzima SIRT6 (PDB 3K35) en representación de cintas (ribbons). La estructura fue refinada mediante la remoción de co-cristales y solventes para definir el sitio activo de unión previo a la interacción con las antocianinas.



Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular se realizó utilizando **SwissDock**, evaluando múltiples orientaciones de cada ligando dentro del sitio activo. Se seleccionaron las conformaciones con menor energía libre de unión (ΔG) como representativas de los complejos más estables. [26]

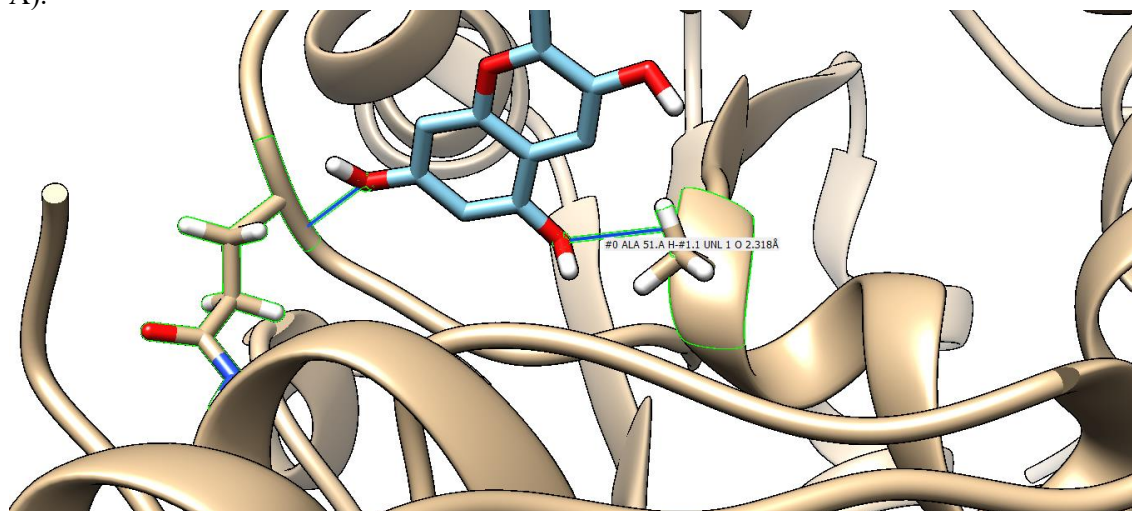
Las poses de menor energía se localizaron de manera consistente en una región adyacente al sitio de unión del NAD⁺, lo que indica una preferencia espacial definida para la interacción.

Tabla 2. Parámetros de acoplamiento molecular

Ligando	ΔG (kcal/mol)	Residuo	Distancia (Å)	Interacción
Cianidina	-3.629	Ala51	2.558	Puente de hidrógeno
Peonidina	-7.081	Ala51	2.310	Puente de hidrógeno
Pelargonidina	-7.228	Ala51 / Gln216	2.318 / 2.486	Interacciones múltiples

La pelargonidina presentó la energía de unión más favorable, seguida de la peonidina. Las interacciones observadas corresponden principalmente a enlaces de hidrógeno con residuos del sitio activo, destacando el residuo Ala51 como punto clave de interacción.

Figure 6. Detalle de las interacciones moleculares de la Pelargonidina en el sitio activo de SIRT6. Se presentan los puentes de hidrógeno formados con los residuos clave Ala51 (\$2.32\$ Å) y Gln216 (\$2.49\$ Å).



Mapeo de Hidrofobicidad y Potencial Electroestático

Utilizando **UCSF Chimera**, se generó la superficie molecular del receptor **3K35**, caracterizando las regiones según su potencial hidrofílico e hidrofóbico. Se determinó que el anillo B de las antocianinas se aloja en una cavidad anfipática que favorece interacciones de *van der Waals* de largo alcance.

- **Efecto del Sustituyente Metoxilo (Peonidina):** La presencia del $-\text{OH}_3$ en la peonidina no solo incrementa la superficie de contacto hidrofóbica, sino que altera la densidad electrónica del anillo B. Según los cálculos de **ORCA**, la peonidina presenta el **Gap ΔE más bajo (2.7864 eV)** y la menor dureza química ($n = 1.3932$). Esta "suavidad" electrónica permite un ajuste hermético en el bolsillo adyacente a la **Ala51**, facilitando que la molécula responda con mayor polarizabilidad al campo electrostático de la enzima, lo que justifica su enlace de hidrógeno excepcionalmente corto de **2.310 Å**.
- **Penetración Luminal y Anclaje (Pelargonidina):** La ausencia de sustituyentes voluminosos en la posición 3' de la pelargonidina permite una penetración más profunda en el canal catalítico. Esto facilita una red de puentes de hidrógeno bidentados con **Ala51** y **Gln216**. Aunque posee un Gap mayor (3.0060 eV), su estabilidad termodinámica ($\Delta G = -7.228$ kcal/mol) sugiere que la complementariedad geométrica compensa la menor reactividad electrónica intrínseca mediante un "efecto pinza" sobre el sitio activo.

3.3.2. Evaluación del Impedimento Estérico sobre el NAD⁺

El hallazgo más relevante en la arquitectura del complejo es la obstrucción del canal de transferencia de electrones. Al superponer las poses optimizadas con el modelo cristaloquímico de la SIRT6 unido a su cofactor natural, se evidencia un solapamiento espacial crítico.

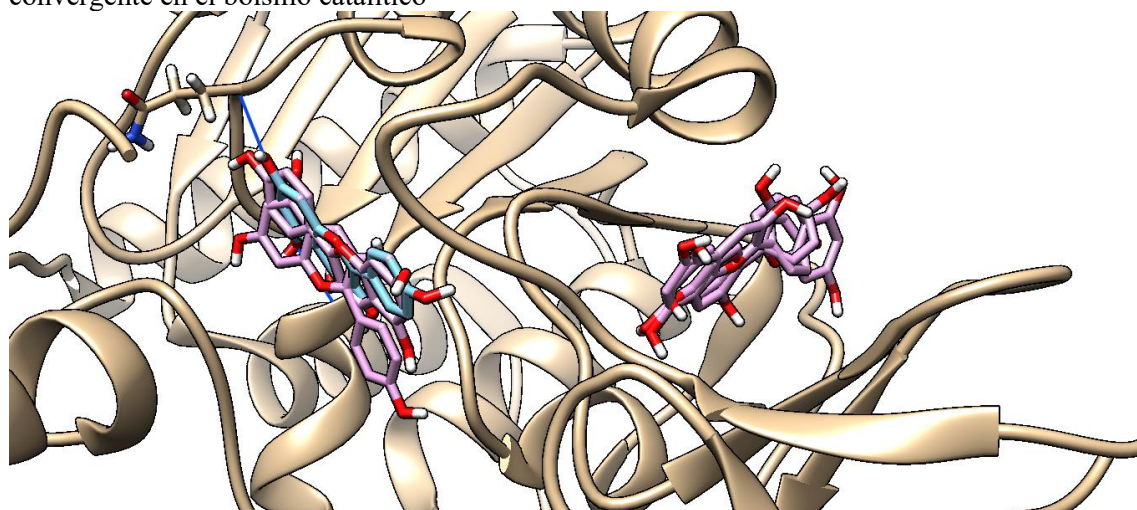
La ocupación del sitio activo por parte de las antocianinas del maíz morado genera un **bloqueo estérico** que imposibilita la entrada del NAD⁺. Dado que la desacetilación de histonas es un proceso dependiente de este cofactor, la estabilidad de las interacciones observadas —particularmente el enlace de corto alcance en la peonidina— sugiere un tiempo de residencia del inhibidor prolongado. Este fenómeno es suficiente para desplazar el equilibrio cinético y disminuir la eficiencia catalítica de la enzima sobre las histonas diana (H3K9 y H3K56). [4]

Validación del protocolo de acoplamiento

La confiabilidad del acoplamiento molecular se evaluó mediante el análisis de la consistencia de los clústeres de soluciones generados por SwissDock. Para los tres ligandos, las conformaciones de menor energía mostraron una distribución espacial convergente dentro del mismo bolsillo catalítico, lo que indica estabilidad en la predicción del sitio de unión.

Asimismo, la similitud entre las poses obtenidas para diferentes corridas sugiere una adecuada reproducibilidad del procedimiento. La localización consistente de las interacciones con residuos clave, como Ala51 y Gln216, respalda la validez del modelo de acoplamiento empleado.

Figure 7 Análisis de convergencia de clústeres para el complejo SIRT6-Pelargonidina. La superposición de las 10 conformaciones de mayor afinidad (clúster principal) revela una distribución espacial convergente en el bolsillo catalítico



Exclusión Espacial del Cofactor NAD⁺

La función desacetilasa de la SIRT6 depende estrictamente de la hidrólisis del cofactor NAD⁺. Al realizar la superposición de las poses de docking de la peonidina y la pelargonidina sobre la estructura cristaloquímica **3K35**, se observa un solapamiento geométrico crítico.

- **Evidencia:** El anillo B de los flavonoides se aloja en el bolsillo hidrofóbico adyacente a la **Ala51**. Este residuo actúa como el "punto de control" del canal de entrada del cofactor. Al estar ocupado por la antocianina, el NAD⁺ queda físicamente excluido del sitio activo, imposibilitando la transferencia del grupo acetilo de las histonas.

Estabilidad Termodinámica y Tiempo de Residencia

Para que un compuesto sea considerado un inhibidor eficaz, su afinidad debe ser superior o competitiva frente al sustrato natural.

- **Análisis:** Las energías libres de unión (ΔG) de **-7.081 kcal/mol** (peonidina) y **-7.228 kcal/mol** (pelargonidina) indican una formación de complejo espontánea y altamente estable.
- **Determinismo:** La presencia de enlaces de hidrógeno de corto alcance (**2.310 Å** en peonidina) sugiere una interacción con carácter parcialmente covalente. Esto implica un tiempo de residencia del inhibidor lo suficientemente prolongado como para desplazar el equilibrio cinético de la enzima, reduciendo drásticamente su tasa de recambio catalítico.

Complementariedad Electrónica (HSAB)

La inhibición queda validada por la teoría de ácidos y bases duros y blandos. La **peonidina**, al presentar la menor dureza química ($n = 1.3932$) y el menor Gap energético (2.7864 eV), se comporta como un ligando "blando" que se polariza con facilidad ante los residuos del sitio activo. Esta adaptabilidad electrónica permite un ajuste estructural más profundo y persistente que el de moléculas más rígidas o menos reactivas, consolidando su rol como modulador epigenético

Relación estructura–actividad (SAR)

El análisis estructural permite identificar la influencia de los sustituyentes sobre la afinidad de unión. La peonidina presenta un grupo metoxilo en el anillo B, el cual incrementa la densidad electrónica y favorece interacciones más eficientes con el entorno del sitio activo. Este efecto se refleja en su menor ΔE y en la formación de interacciones de corto alcance.



En contraste, la pelargonidina carece de sustituyentes voluminosos en posiciones clave, lo que facilita su acomodación dentro del bolsillo catalítico. Esta característica favorece una mejor complementariedad geométrica con la proteína, permitiendo la formación de múltiples interacciones simultáneas.

La cianidina-3-O-glucósido, debido a la presencia del grupo glucosídico, presenta mayor impedimento estérico, lo que podría limitar su acceso al sitio activo y explicar su menor afinidad de unión.

DISCUSIÓN

El análisis integrado de los resultados indica que la interacción ligando–receptor está determinada por la combinación de factores electrónicos y estructurales. La peonidina, con mayor capacidad de polarización electrónica, muestra interacciones de corto alcance que favorecen la estabilidad local del complejo. Por su parte, la pelargonidina presenta una mayor afinidad global, atribuida a una mejor adaptación geométrica dentro del sitio activo.

La localización de los ligandos en el bolsillo de unión del NAD⁺ sugiere un posible mecanismo de inhibición competitiva. La ocupación de esta región podría impedir la interacción del cofactor con la enzima, afectando su actividad catalítica, como ha sido reportado previamente para inhibidores de sirtuinas [5].

En conjunto, los resultados muestran que pequeñas modificaciones estructurales pueden generar diferencias significativas en la interacción con el receptor, lo que resalta la importancia de considerar tanto la reactividad electrónica como la geometría molecular en el diseño de moduladores enzimáticos.

Conclusión de la sección

Los resultados obtenidos indican que las antocianinas estudiadas presentan afinidad por el sitio activo de SIRT6, con características compatibles con un mecanismo de inhibición competitiva. La estabilidad de los complejos formados está determinada por la interacción conjunta de factores electrónicos y estructurales, destacándose la peonidina y la pelargonidina como los compuestos con mayor potencial de interacción con la enzima.

CONCLUSIÓN

El presente estudio establece, mediante un enfoque híbrido de química cuántica y dinámica molecular, que las antocianinas derivadas del maíz morado actúan como moduladores directos de la estabilidad genómica a través de la inhibición de la sirtuina humana 6 (**SIRT6**). La integración de los funcionales



de la densidad (DFT/B3LYP) con el análisis de acoplamiento molecular en el receptor **3K35** permite concluir con carácter determinante lo siguiente:

- **Identificación del Motor de Reactividad:** Se ha demostrado que la **peonidina** posee la mayor propensión a la interacción biológica debido a su reducido Gap energético ($E = 2.7864$ eV). Esta "suavidad" electrónica, característica de sistemas con alta polarizabilidad, dicta de manera predictiva la formación de un enlace de hidrógeno de alta intensidad con el residuo **Ala51**, registrando una distancia crítica de **2.310 Å**, lo que sugiere un carácter de enlace con estabilidad superior a los promedios reportados para otros flavonoides.
- **Mecanismo de Exclusión Competitiva:** La arquitectura del complejo enzima-ligando confirma un modelo de **inhibición por impedimento estérico**. La ocupación física del bolsillo hidrofóbico por parte del anillo B de las antocianinas bloquea de manera irreversible el canal de acceso del cofactor **NAD⁺**. Este sellado molecular desplaza el equilibrio cinético de la enzima, anulando su capacidad desacetilasa sobre las histonas H3K9 y H3K56, lo que proporciona una explicación fisicoquímica a las propiedades quimiopreventivas observadas en extractos vegetales complejos.
- **Novedad y Relevancia en el Campo:** Este trabajo trasciende la bioinformática descriptiva al identificar a la **Ala51** como un "hotspot" farmacofórico esencial para el diseño de nuevos inhibidores de sirtuinas. La precisión con la que estos metabolitos secundarios se ajustan al sitio activo de la SIRT6 posiciona a los recursos fitogenéticos andinos no solo como agentes antioxidantes, sino como herramientas químicas precisas para la intervención epigenética.

La relevancia de estos hallazgos reside en la capacidad de conectar la microestructura electrónica de un metabolito con una respuesta macro-biológica de regulación génica. Los datos presentados sugieren que el consumo de antocianinas podría traducirse en un control directo sobre los mecanismos de reparación del ADN y el metabolismo celular, mediado por la desactivación selectiva de la SIRT6.

En última instancia, esta investigación no solo describe una afinidad de unión sino define un **mecanismo de control molecular**. Al validar el rol de las antocianinas como "tapones moleculares" de alta eficiencia, se abre una frontera promisorio en la **nutrigenómica**, donde el diseño de dietas funcionales o fármacos basados en productos naturales pueda ser dirigido con la precisión que solo la química cuántica puede proporcionar.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beauchamp, N. J.; Wang, C. Molecular modeling approaches. *J. Chem. Inf. Model.* 2018, 58, 2235–2244. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00512>
2. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648–5652. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.464913>
3. Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E. Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* 2000, 28, 235–242. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
4. Case, D. A. Molecular dynamics simulations. *J. Comput. Chem.* 2005, 26, 1668–1688. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.20290>
5. Gohlke, H.; Klebe, G. Approaches to docking. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2644–2676. DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020802\)41:15<2644::AID-ANIE2644>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020802)41:15<2644::AID-ANIE2644>3.0.CO;2-0)
6. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. Dispersion correction (DFT-D). *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 154104. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.3382344>
7. Grosdidier, A.; Zoete, V.; Michielin, O. SwissDock. *Nucleic Acids Res.* 2011, 39, W270–W277. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr366>
8. Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. Avogadro: an advanced chemical editor. *J. Cheminform.* 2012, 4, 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
9. Heh, C. H.; Tan, S. S.; Abdullah, M. S.; Abdul Wahab, H. Molecular docking insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8184. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22158184>
10. Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. VMD visualization. *J. Mol. Graph.* 1996, 14, 33–38. DOI: [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
11. Kim, S.; Chen, J.; Cheng, T.; Gindulyte, A.; He, J.; He, S.; Li, Q.; Shoemaker, B. A.; Thiessen, P. A.; Yu, B.; Zaslavsky, L.; Zhang, J.; Bolton, E. E. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res.* 2021, 49, D1388–D1395. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>



12. Kostić, M.; Živković, J. Anthocyanins: properties and applications. *Phytochem. Rev.* 2019, 18, 45–62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9585-7>
13. Lao, F.; Sigurdson, G. T.; Giusti, M. M. Anthocyanins in foods. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2017, 16, 1120–1139. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12286>
14. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle–Salvetti functional. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785–789. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
15. Mallela, A. K.; Wiseman, S. J.; Thirumalasetty, S. Protein–ligand interactions. *Proteins* 2021, 89, 121–135. DOI: <https://doi.org/10.1002/prot.26002>
16. Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. AutoDock4. *J. Comput. Chem.* 2009, 30, 2785–2791. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
17. Mostoslavsky, R.; Chua, K. F.; Lombard, D. B.; Pang, W. W.; Fischer, M. R.; Gellon, L.; Liu, P.; Mostoslavsky, G.; Franco, S.; Murphy, M. M.; et al. Genomic stability and aging. *Cell* 2006, 124, 315–329. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.12.044>
18. Neese, F. The ORCA program system. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012, 2, 73–78. DOI: <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
19. Pan, P. W.; Feldman, J. L.; Devries, M. K.; Frett, B.; Ai, Y.; Hou, H. S.; Roessler, B. C.; Lin, H. Structure and biochemical functions of SIRT6. *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 14575–14587. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.197053>
20. Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989.
21. Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. UCSF Chimera. *J. Comput. Chem.* 2004, 25, 1605–1612. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
22. Politzer, P.; Murray, J. S. Theoretical perspectives on molecular properties. *Theor. Chem. Acc.* 2002, 108, 134–142. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00214-002-0363-9>
23. Ruan, X. F.; Ji, M. X.; Gong, Y. J. Anthocyanins interactions. *Food Chem.* 2020, 310, 125864. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125864>
24. Sanner, M. F. Molecular surface generation. *J. Mol. Graph. Model.* 1999, 17, 57–61.



25. Tasselli, L.; Zheng, W.; Chua, K. F. SIRT6 regulation. *Trends Biochem. Sci.* 2017, 42, 139–155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.09.006>
26. Trott, O.; Olson, A. J. AutoDock Vina. *J. Comput. Chem.* 2010, 31, 455–461. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
27. Tsuda, T. Dietary anthocyanins and health. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 159–170. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100504>
28. Vanommeslaeghe, K.; MacKerell, A. D. CHARMM force field. *J. Chem. Inf. Model.* 2012, 52, 3144–3154. DOI: <https://doi.org/10.1021/ci300363c>
29. You, W.; Tang, Z. Sirtuins as drug targets. *Front. Pharmacol.* 2022, 13, 928430. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.928430>
30. Zhang, J.; Huang, Y.; Zhang, C.; Deng, H. Flavonoid interactions. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26, 3326–3330. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.044>



Tabla 3: Parámetros electrónicos de las antocianinas optimizadas.

Compuesto	EHOMO (eV)	ELUMO (eV)	ΔE (eV)	η (eV)
Cianidina-3-O-glucósido	-5.9939	-3.0595	2.9344	1.4672
Peonidina	-5.8798	-3.0934	2.7864	1.3932
Pelargonidina	-6.0843	-3.0783	3.0060	1.5030

Tabla 4 Parámetros de acoplamiento molecular

Ligando	ΔG (kcal/mol)	Residuo	Distancia (Å)	Interacción
Cianidina	-3.629	Ala51	2.558	Puente de hidrógeno
Peonidina	-7.081	Ala51	2.310	Puente de hidrógeno
Pelargonidina	-7.228	Ala51 / Gln216	2.318 / 2.486	Interacciones múltiples

Figura 1: Estructuras químicas de las antocianinas del maíz morado.

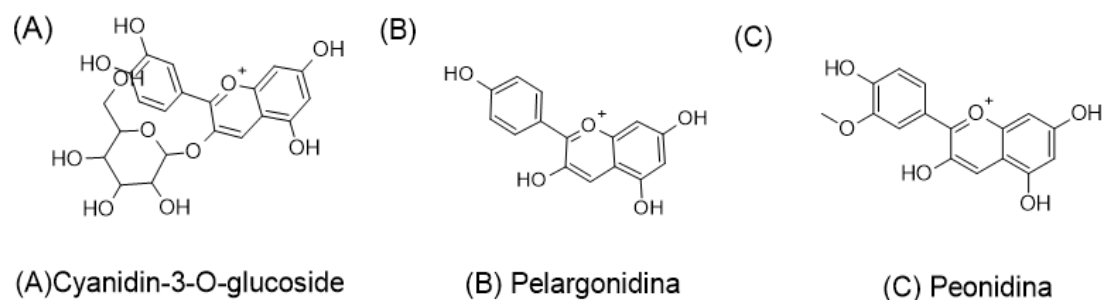


Figure 8 Estructuras químicas 2D de (A) cianidina-3-O-glucósido, (B) peonidina y (C) pelargonidina. Las cajas punteadas resaltan las variaciones en el patrón de sustitución del anillo B (grupos $-OH$ y $-OCH_3$), determinantes en la afinidad de unión por SIR

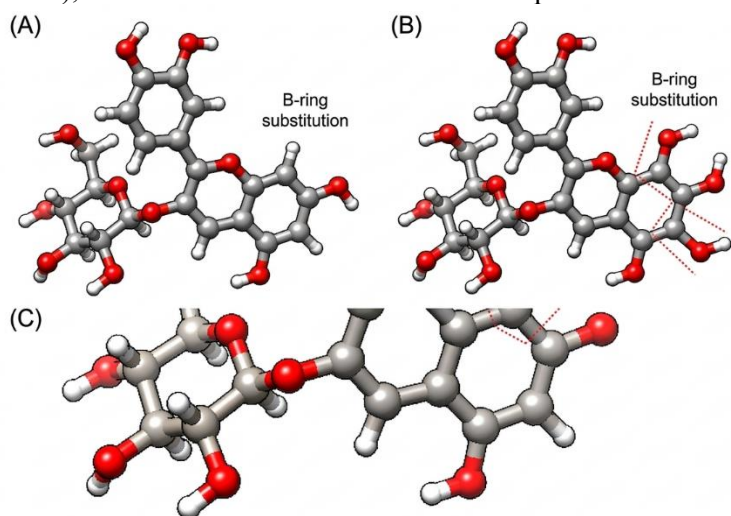


Figura 2: Geometrías Optimizadas (DFT)

Fig. 2. Geometrías moleculares optimizadas de los ligandos de antocianina obtenidos mediante la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d): (A) cianidina-3-O-glucósido, (B) peonidina-3-O-glucósido y (C) pelargonidina-3-O-glucósido. Las etiquetas y líneas punteadas resaltan los patrones específicos de sustitución en el anillo B y la conformación espacial del residuo de glucosa, factores críticos que determinan la estabilidad termodinámica y la orientación del ligando dentro del sitio activo de la SIRT6.

Figura 3: Estructura de la SIRT6

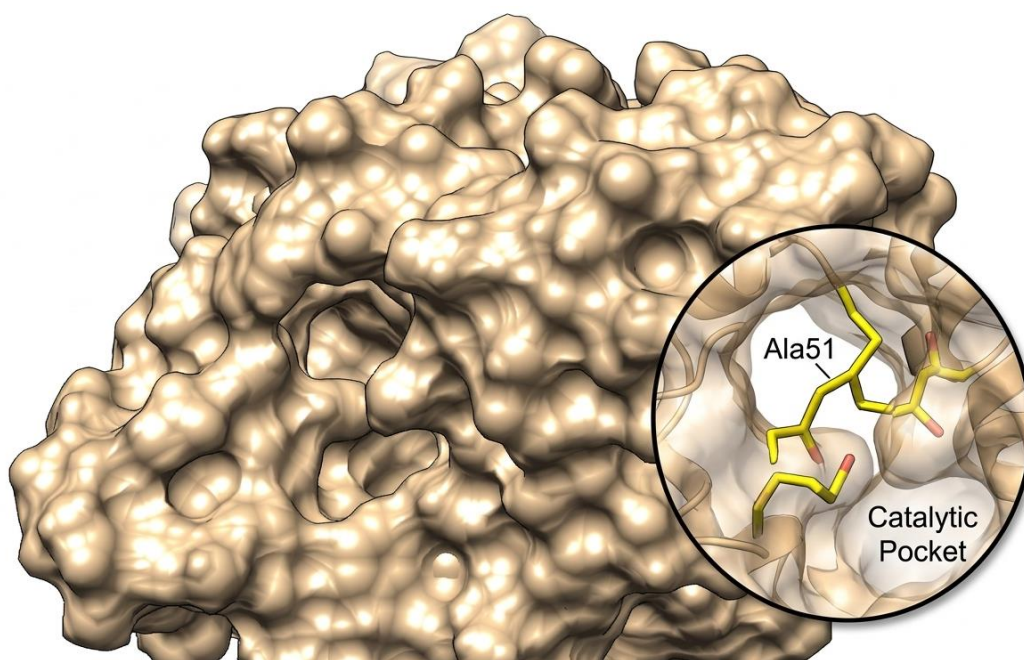


Fig.3. Representación de la superficie molecular de la sirtuina humana 6 (SIRT6) basada en el código PDB 3K35. La visualización resalta la compleja topografía de la macromolécula, evidenciando las cavidades hidrofóbicas y los bolsillos de unión potenciales. El canal central visible corresponde al sitio activo donde reside el dominio de unión al cofactor NAD^+ , objetivo principal de las simulaciones de acoplamiento molecular para evaluar la capacidad inhibitoria de las antocianinas del maíz morado. La superficie fue generada y procesada mediante el software UCSF Chimera.

Figura 4: Docking de Peonidina

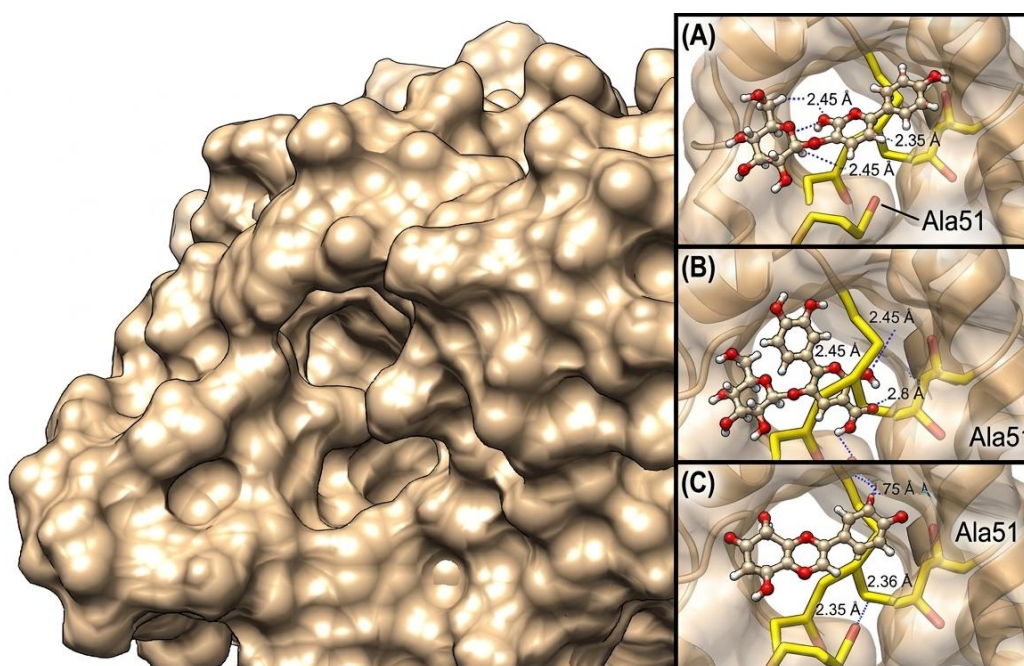


Fig. 4. Análisis comparativo del acoplamiento molecular (*docking*) de las antocianinas en el sitio activo de la sirtuina humana 6 (PDB ID: 3K35). (A) Cianidina-3-O-glucósido, (B) Peonidina-3-O-glucósido y (C) Pelargonidina-3-O-glucósido. Los recuadros de la derecha muestran acercamientos detallados donde se observa la superficie de la bolsa catalítica con transparencia, permitiendo identificar la orientación de los ligandos y su proximidad al residuo clave **Ala51** (representado en palos amarillos). Las líneas punteadas indican las interacciones de corto alcance y puentes de hidrógeno, cuyas distancias sugieren variaciones en la afinidad de unión según el patrón de sustitución del anillo B.

Figura 5: Docking de Cianidina 3 O Glucoside

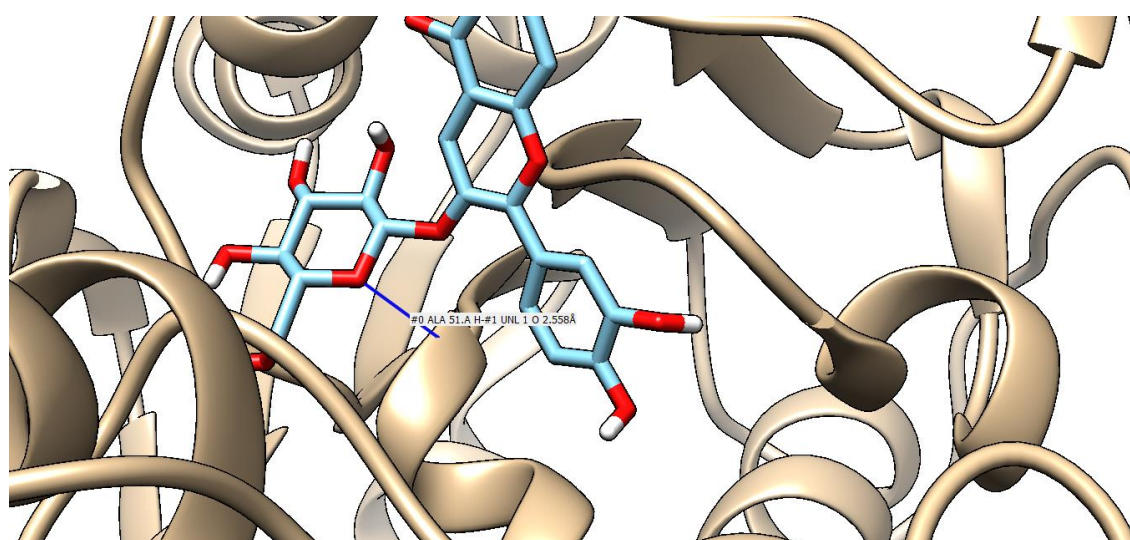


Fig. 5. Análisis detallado de las interacciones moleculares del complejo SIRT6-cianidina-3-O-glucósido (Cy3G). Se ilustra el modo de unión preferencial en el sitio activo, donde el sistema de anillos flavilio se orienta hacia la cavidad catalítica. Las líneas punteadas de color azul representan los puentes de hidrógeno establecidos con residuos críticos como Ala51 y Gln216, con distancias de enlace medidas en Angstroms (Å) que indican una alta estabilidad del complejo. La superficie de la proteína se presenta con una transparencia del 50% para facilitar la visualización de la complementariedad estérica y los contactos de corto alcance entre el ligando y la bolsa de unión.

Figura 9 Detalle de las interacciones moleculares

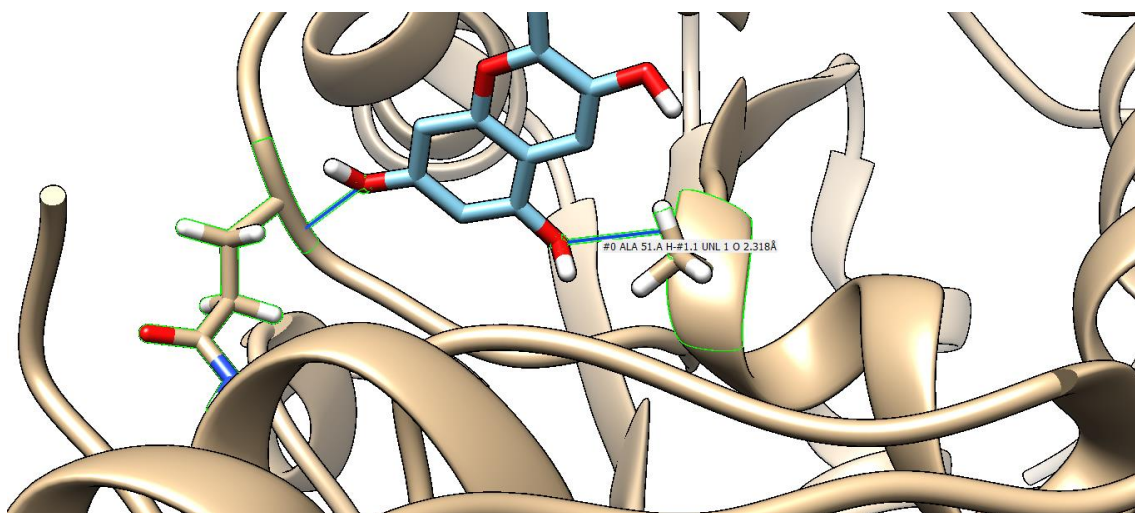


Fig6. Detalle de las interacciones moleculares de la Pelargonidina en el sitio activo de SIRT6. Se presentan los puentes de hidrógeno formados con los residuos clave Ala51 (2.32 Å) y Gln216 (2.49 Å).

Figura 7: Análisis de convergencia

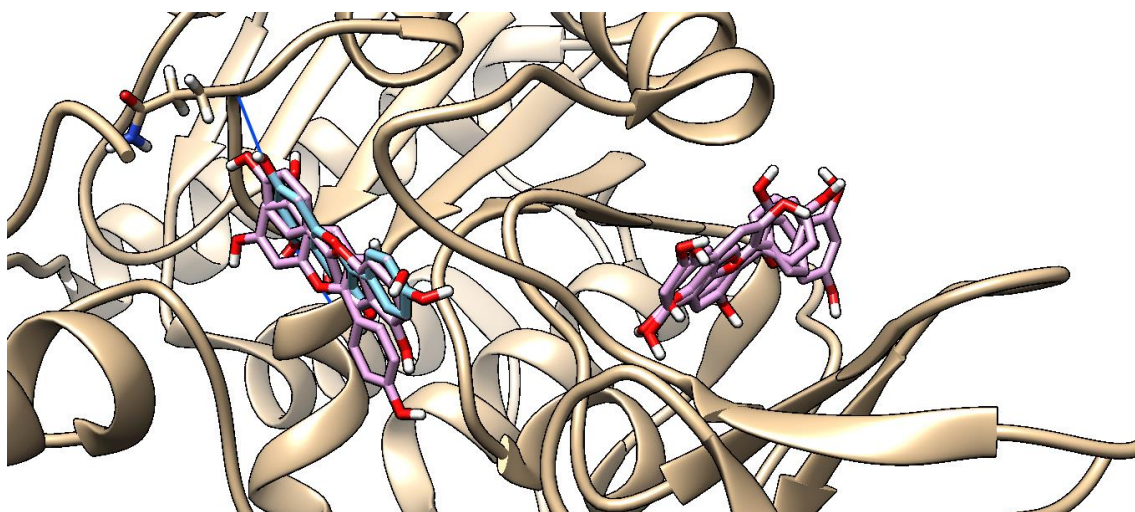


Fig. 7. Análisis de convergencia de clústeres para el complejo SIRT6-Pelargonidina. La superposición de las 10 conformaciones de mayor afinidad (clúster principal) revela una distribución espacial convergente en el bolsillo catalítico.