

Un estudio computacional sobre el acoplamiento e interacciones de flavonoides con la gliadina empleando docking molecular

A computational study on the binding and interactions of flavonoids with gliadin using molecular docking

K. M. Hernandez-Hernandez ^{a,*}, L.H. Mendoza-Huizar ^a

^a Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

Resumen

El gluten, presente en alimentos como el trigo, la cebada y el centeno, está asociado con la enfermedad celíaca, una condición en la que la gliadina, una fracción del gluten, induce una respuesta inmunitaria adversa. El tratamiento actual consiste en una dieta estricta libre de gluten, que puede resultar en deficiencias nutricionales. En este sentido, investigaciones recientes sugieren que los flavonoides, compuestos bioactivos presentes en diversas fuentes naturales, podrían influir en la estructura de proteínas y mejorar la salud de personas con enfermedad celíaca. Por lo que en el presente trabajo realizamos un estudio in-silico para evaluar la interacción de 15 flavonoides con la gliadina mediante análisis de acoplamiento molecular (docking). Los resultados revelaron que la naringina mostró una afinidad de interacción de $\Delta_B G = -9.4459 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, lo que sugiere que ciertos flavonoides podrían inhibir la gliadina. Estos hallazgos indican que los flavonoides tienen potencial para desarrollar estrategias terapéuticas complementarias en el manejo de la enfermedad celíaca.

Palabras clave: Gluten, gliadina, flavonoides, interacciones, docking.

Abstract

Gluten, found in foods such as wheat, barley, and rye, is associated with celiac disease, a condition in which gliadin, a fraction of gluten, induces an adverse immune response. The current treatment involves a strict gluten-free diet, which can lead to nutritional deficiencies. Recent research suggests that flavonoids, bioactive compounds in various natural sources, could influence protein structure and improve the health of individuals with celiac disease. This study conducted an in-silico analysis to evaluate the interaction of 15 flavonoids with gliadin using molecular docking. The results revealed that naringin showed an interaction affinity of $\Delta G = -9.4459 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, suggesting that certain flavonoids could inhibit gliadin. These findings indicate that flavonoids have potential to develop complementary therapeutic strategies in managing celiac disease.

Keywords: Gluten, gliadin, flavonoids, interactions, docking.

1. Introducción

La gliadina es una fracción del gluten que desencadena una respuesta inmunitaria en personas con enfermedad celíaca; en donde esta respuesta autoinmune provoca inflamación y daño en el intestino delgado (Martínez Gómez, 2017). Lo anterior afecta la absorción de nutrientes, dañando el intestino delgado y limitando la absorción de nutrientes, como el hierro, vitamina B12, vitamina D, calcio, ácido fólico y minerales (De la Calle, Ros, Peñalver, & Nieto, 2020). En este sentido, algunas pruebas serológicas han demostrado que existen diversas formas de presentar celiacía, como son las atípicas, mono oligosintomáticas y silentes, esto último indica que pacientes con esta enfermedad presentan un daño sin ser

detectado, aumentando así los casos no reconocidos de esta enfermedad (De la Calle et al., 2020). Por ejemplo, se estima que el 2.6% de la población de México padece la enfermedad celíaca, pero sólo ha sido diagnosticada el 1% (Rubio-Tapia, 2013).

Aunque el único tratamiento efectivo contra la celiacía es seguir una dieta estricta sin gluten de por vida (Mazzola et al., 2024). En la literatura se han reportado diferentes estrategias que involucran compuestos tanto sintéticos como derivados de productos naturales, y apuntan a múltiples etapas de la patogénesis de la celiacía al interactuar directamente con el cuerpo o con las proteínas del gluten (Van Buiten & Elias, 2021). En este sentido, algunos estudios in vitro han demostrado que ciertos flavonoides, ver Figura 1, pueden tener

*Autor para la correspondencia: hhuizar@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: he435513@uaeh.edu.mx (Karen Montserrat Hernandez Hernandez), hhuizar@uaeh.edu.mx (Luis Humberto Mendoza Huizar)

efectos beneficiosos sobre la permeabilidad intestinal y la inflamación, lo que podría beneficiar indirectamente a las personas con enfermedad celíaca. Adicionalmente, estudios computacionales (in silico) sugieren que ciertos flavonoides pueden unirse a la gliadina, alterando su estructura y potencialmente impidiendo su interacción con el sistema inmunitario (Ribeiro, de Sousa, Poeta, Bagulho, & Igrejas, 2020). Estos estudios permiten predecir cómo los flavonoides se unen a la gliadina a nivel atómico, proporcionando información sobre la afinidad y estabilidad de estas interacciones (Guo et al., 2022; Yuan et al., 2021). En este sentido, se ha identificado que los residuos de unión con el flavonoide orientina en la gliadina son VAL G:177, ARG G:97, LEU G:96 y PRO H:187. Los residuos THR G:125, ARG G:123, ASO G:174, GLN H:188 y PRO H:187 están asociados a la unión de la isoorientina. Para isovitexina, se identificaron los residuos VAL G:177 y GLN G:48, mientras que LYS G:175 y ASP G:174 están relacionados con vitexina (Yuan et al., 2021). En el caso de los flavonoides miricetina, genisteína, dihidromiricetina y galato de epigallocatequina, estos tienden a unirse al mismo sitio activo de la gliadina formado por los residuos GLU15, PRO128, ASN129, ILE130, GLN131, ASN132, PRO133, ASP184, PHE185 y LYS186. Sin embargo, es importante mencionar que las orientaciones de estos flavonoides en el sitio de unión son diferentes (Yuan et al., 2021). Aunque existen reportes sobre la interacción entre la gliadina y los flavonoides mediante docking molecular (Guo et al., 2022; Yuan et al., 2021); en dichos estudios no se reportan los valores de la energía libre de unión de estos complejos; los que sería útil cuales para analizar la estabilidad de los complejos formados. Sin embargo, en otro estudio que involucra diferentes ligandos provenientes de productos naturales, se ha reportado que los mismos se unen a la gliadina con una energía libre de unión que se encuentra en el rango de -52.7 a -9.2 kcal mol⁻¹. En resumen, estos estudios indican que la contribución de las fuerzas hidrofóbicas y los enlaces de hidrógeno son los responsables en mantener la estabilidad del complejo ligando-gliadina (Engstrom, Saenz-Méndez, Scheers, & Scheers, 2017). Dado lo anterior, es posible observar que este tipo de investigaciones facilita la identificación de flavonoides potenciales para estudios más detallados en el laboratorio y ofrece información sobre los mecanismos de acción de estos compuestos. De esta forma, se puede comprender mejor cómo podrían influir en la enfermedad celíaca y contribuir al desarrollo de tratamientos más efectivos. Las técnicas de acoplamiento molecular empleadas en estos estudios ayudan a predecir las interacciones entre los flavonoides y la gliadina. Dado que en la literatura actual existe información limitada sobre la capacidad de los flavonoides para inhibir la acción de la gliadina, en el presente trabajo realizamos un estudio in silico mediante docking molecular para identificar flavonoides presentes en fuentes naturales que podrían inhibir a la gliadina. En este contexto, se llevó a cabo el estudio para evaluar 16 flavonoides provenientes de fuentes naturales y determinar cuáles de estos compuestos podrían actuar como inhibidores potenciales de la gliadina.

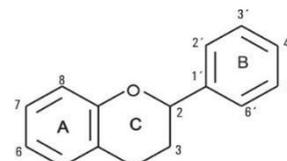


Figura 1. Estructura básica de los flavonoides y sistema de numeración (Trueba, 2003).

2. Metodología.

Cada flavonoide fue construido y optimizado utilizando el programa GaussView 5.0.8 (GaussView, 2009). Antes de la optimización con el método semiempírico PM7, se realizó una búsqueda conformacional para encontrar el conformero más estable utilizando el campo de fuerza UFF. La proteína objetivo se descargó de la base de datos RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB: Homepage), con el ID 4OZF (ver Figura 2) (Petersen et al., 2014). El docking molecular se llevó a cabo en la plataforma de acceso libre SwissDock (SwissDock) (Young, 2001), que utiliza un enfoque de docking molecular rígido-flexible, es decir, la proteína se mantuvo sin modificaciones mientras que los flavonoides se adaptaron al sitio activo. Los resultados del acoplamiento se analizaron utilizando el software UCSF Chimera (Wondrousch, Böhme, Thaens, Ost, & Schüürmann, 2010), para obtener las coordenadas del complejo proteína-ligando. Para analizar y visualizar las interacciones presentes en los diversos acoplamientos, se empleó el programa Discovery Studio 2019 (Farrell, 2019), el cual nos mostró los tipos de enlaces que se forman entre los aminoácidos de la proteína y los grupos funcionales de los flavonoides.

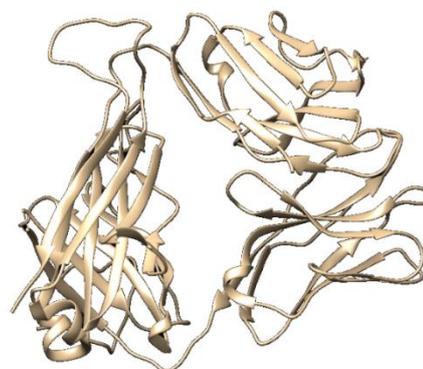


Figura 2. Estructura de la proteína 4OZF (Petersen et al., 2014).

3. Resultados.

Se llevó a cabo un análisis detallado de 16 flavonoides utilizando la técnica de docking molecular en donde el target fue la proteína 4OZF. En estos análisis se evaluó la energía libre de unión ($\Delta_B G$), la que se usa para predecir la afinidad del ligando por la proteína: valores más bajos indican una mayor afinidad y estabilidad del complejo formado. Los valores de $\Delta_B G$ obtenidos se reportan en la Tabla 1. Los resultados indican que todos los flavonoides evaluados presentaron un valor de $\Delta_B G$ menor a -7 kcal mol⁻¹

El análisis de los valores de $\Delta_B G$ revela diferencias en la afinidad de unión de estos flavonoides con la proteína 4OZF. La naringina mostró la mayor afinidad con un valor de $\Delta_B G$ de

-9.4459 kcal mol⁻¹, indicando una interacción muy estable con la proteína. Le sigue el (-)-galato de catequina con un valor de -8.8845 kcal mol⁻¹, y la 5-hidroxisofofanona con -8.7221 kcal mol⁻¹, ambos con afinidades de unión considerablemente altas. Flavonoides como el 6-(2-hidroxi-3-metil-3-butenil)-8-prenil-eriodictiol y la 3,5,6,7,8,3',4'-heptametoxiflavona también mostraron valores negativos significativos, de -8.5990 y -8.4935 kcal mol⁻¹, respectivamente. En contraste, flavonoides como la 5-desmetilsinensetina (-7.8410 kcal mol⁻¹) y la candenatenina A (-7.8220 kcal mol⁻¹) exhibieron afinidades de unión más bajas, y los valores más altos de ΔG fueron observados en la 4'-hidroxibogonina (-7.4083 kcal/mol), la luteolina (-7.2031 kcal mol⁻¹) y la 5,7,2',6'-tetrahidroxiflavona (-7.1122 kcal mol⁻¹), junto con la apigenina (-7.1114 kcal mol⁻¹), la acetina (-7.0097 kcal mol⁻¹), y la 6-hidroxigala (-7.0062 kcal mol⁻¹), que presentaron las afinidades de unión más débiles. Aquí es importante mencionar que valores de energía libre de unión entre -7 a -12 kcal mol⁻¹ en estudios de docking molecular se consideran como interacciones favorables (Du et al., 2016; Wong et al., 2022). Por lo que los resultados mostrados en la Tabla 1 indican la formación de complejos flavonoide-gliadina estables. Note además que estos resultados sugieren que la naringina y el galato de catequina son los flavonoides con mayor potencial de interacción estable con la proteína 4OZF, mientras que los demás flavonoides tienen una afinidad de unión menos pronunciada.

Tabla 1: Valores de ($\Delta_B G$) durante el acoplamiento de la proteína 4OZF con el flavonoide respectivo.

No	Flavonoides	ΔG (kcal mol ⁻¹)
1	Naringina	-9.4459
2	(-)-Galato de catequina	-8.8845
3	5-hisroxisofofanona	-8.7221
4	6-(2-hidroxi-3-metil-3-butenil)-8-prenil-eriodictiol	-8.5990
5	3,5,6,7,8,3',4'-Heptametoxiflavona	-8.4935
6	3,5-Dihidroxi-6,7,8,3',4'-pentametoxiflavona	-8.0428
7	5-desmetilsinensetina	-7.8410
8	Candenatenina A	-7.8220
9	Tenaxina I	-7.8129
10	(-)Epicatequina	-7.5002
11	4'-Hidroxibogonina	-7.4083
12	Luteolina	-7.2031
13	5,7,2',6'-Tetrahidroxiflavona	-7.1122
14	Apigenina	-7.1114
15	Acetina	-7.0097
16	6-Hidroxigala	-7.0062

A partir de los datos reportados en la Tabla 1 se evaluaron las constantes de disociación (K_d) y de unión (K_b). La constante

de disociación se relaciona con el cambio de energía libre de Gibbs mediante la ecuación (Popovic, 2022):

$$K_d = e^{-\Delta_B G^0/RT}$$

donde:

ΔG es el cambio de energía libre en kcal/mol, R es la constante de los gases, y T es la temperatura en Kelvin. Por otro lado, la constante de unión es el inverso de la constante de disociación (Popovic, 2022):

$$K_b = e^{-\Delta_B G^0/RT}$$

En la Tabla 2, se reportan los valores de K_b , K_d , para los acoplamientos proteína-ligando. El análisis de K_d y K_b revela importantes variaciones en la afinidad de los flavonoides hacia la proteína. Los valores de K_d más bajos, como los observados para la naringina ($5.8 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) y el (-)-galato de catequina ($1.9 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$), indican una alta afinidad de unión con la proteína 4OZF. Esto sugiere que estos flavonoides tienen una interacción más estable y fuerte con el sitio de unión de la proteína, lo que podría traducirse en una mayor eficacia en aplicaciones potenciales como inhibidores o moduladores de la actividad de la proteína. Por otro lado, los flavonoides con valores de K_d más altos, como la 5-desmetilsinensetina ($1.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) y la candenatenina A ($1.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$), presentan una afinidad de unión relativamente menor. Estos valores indican que estos compuestos se disocian más fácilmente de la proteína, sugiriendo interacciones menos estables. Los flavonoides con los valores de K_d más altos, como la luteolina ($1.8 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$) y la 5,7,2',6'-tetrahidroxiflavona ($1.4 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$), muestran las afinidades de unión más débiles, lo que puede reflejar interacciones menos específicas o menos favorables con la proteína. Adicionalmente es importante mencionar que el cálculo de K_b complementa esta información al proporcionar una perspectiva adicional sobre la estabilidad de las interacciones. Los flavonoides con mayores valores de K_b como la naringina y el (-)-galato de catequina también muestran los valores más bajos en K_d , confirmando que son los compuestos con mayor afinidad. Por el contrario, los flavonoides con menores valores de K_b reflejan una menor afinidad de unión, con valores más altos de K_d corroborando esta tendencia.

Tabla 2, Valores de las constantes de disociación (K_d) y de unión (K_b) para los acoplamientos proteína-ligando.

Flavonoide	K_d (M ⁻¹)	K_b (M)
Naringina	5.8×10^6	1.7×10^{-7}
(-)-Galato de catequina	1.9×10^5	5.3×10^{-6}
5-Hidroxisofofanona	5.2×10^4	1.9×10^{-5}
6-(2-Hidroxi-3-metil-3-butenil)-8-prenil-eriodictiol	2.3×10^4	4.3×10^{-5}
3,5,6,7,8,3',4'-Heptametoxiflavona	1.4×10^4	7.1×10^{-5}
5-Desmetilsinensetina	1.6×10^3	6.3×10^{-4}

Candenatenina A	1.7×10^3	5.9×10^{-4}
Tenaxina I	1.8×10^3	5.6×10^{-4}
(-)-Epicatequina	5.1×10^2	1.9×10^{-3}
4'-Hidroxibogonina	3.5×10^2	2.9×10^{-3}
Luteolina	1.8×10^2	5.5×10^{-3}
5,7,2',6'-Tetrahidroxiflavona	1.4×10^2	7.1×10^{-3}
Apigenina	1.4×10^2	7.1×10^{-3}
Acacetina	1.1×10^2	9.1×10^{-3}
6-Hidroxigala	1.1×10^2	9.1×10^{-3}

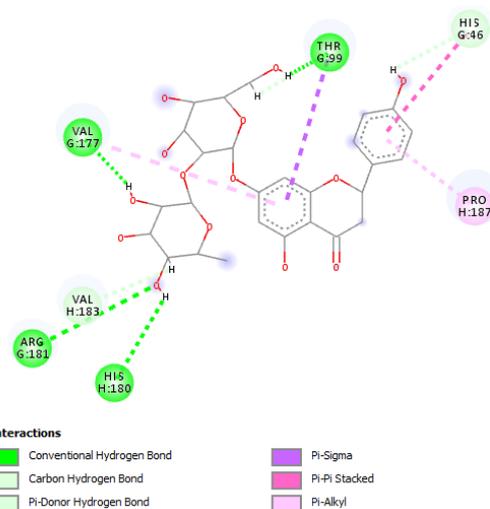


Figura 3: Interacciones 2D del flavonoide naringina con la gliadina.

3.1. Interacciones 4OZF-flavonoide

Determinar los tipos de interacciones entre una proteína y un ligando es crucial para entender la función biológica y la actividad molecular en los sistemas vivos. Debido a que estas interacciones no solo revelan cómo una proteína puede modificar su estructura y actividad en respuesta a la unión de una molécula específica, sino que también proporcionan información vital para el diseño de fármacos y terapias dirigidas. Dado lo anterior, una vez que se llevó a cabo el acoplamiento 4OZF-flavonoide, analizamos las interacciones presentes en los dos flavonoides que presentaron el mayor potencial de unión, empleando el software Discovery Studio 2019 (Farrell, 2019).

En la Figura 3 se muestran las interacciones establecidas en el complejo 4OZF-naringina. Se observa un total de 10 interacciones, que involucran los aminoácidos HIS 46, VAL 177, PRO 187, THR 99, HIS 180, VAL 183 y ARG 181. Entre estas interacciones, se destacan los enlaces de hidrógeno, que se forman con cuatro aminoácidos: ARG 181, VAL 177 y THR 99 en la cadena G, y HIS 180 en la cadena H. Estos enlaces sugieren que los átomos de hidrógeno del ligando están interactuando con átomos electronegativos de la proteína, lo que provoca un desplazamiento de electrones hacia la proteína. Aquí es importante recordar que los enlaces de hidrógeno son cruciales en muchas reacciones químicas y procesos biológicos debido a su naturaleza dipolo-dipolo (Toletino, 2022). Además, se identifican otras interacciones en este flavonoide, como enlaces carbono-hidrógeno y Pi-hidrógeno donador con los aminoácidos VAL 183 y HIS 46, así como interacciones Pi-álquilo con PRO 187, Pi-sigma con THR 99 y Pi-Pi apilado con HIS 46.

En la Figura 4 se reportan las interacciones entre la gliadina y los compuestos (-) galato de catequina, 5-hidroxisofoflavona, 6-(2-hidroxi-3-metil-3-butenil)-8-prenil-eriodictiol y 3,5,6,7,8,3',4'-Heptametoxiflavona. Note que el (-)-Galato de catequina presentó la mayor cantidad de interacciones de puentes de hidrógeno con la proteína, estableciendo contacto con cinco aminoácidos: VAL 177, LYS 175, HIS 46 e ILE 126 en la cadena G, y VAL 183 en la cadena H. También exhibió interacciones Pi-álquilo con CYS 176 (cadena G) y CYS 184 (cadena H), así como interacciones Pi-sigma con THR 99 y VAL 177 (cadena G). El 5-hidroxisofoflavona, debido a la menor cantidad de grupos OH, mostró predominantemente interacciones Pi-álquilo. Con los aminoácidos de la cadena G, interactuó con VAL 101, VAL 177, LEU 96 y ARG 97, y con la cadena H, tuvo interacción con PRO 187 y un puente de hidrógeno con VAL 187. La estructura del 6-(2-hidroxi-3-metil-3-butenil)-8-prenil-eriodictiol permitió interacciones de puentes de hidrógeno con THR 185 (cadena H) y ASP 174 (cadena G), así como interacciones Pi-álquilo con CYS 184 y PRO 187 (cadena H) y un enlace carbono-hidrógeno con CYS 176 (cadena G). La 3,5,6,7,8,3',4'-heptametoxiflavona mostró principalmente interacciones de enlace carbono-hidrógeno con VAL 177, VAL 183, THR 99, LEU 124 y LYS 175. También presentó interacciones alquilo y Pi-álquilo con CYS 176 y PRO 187, y puentes de hidrógeno con THR 185 y HIS 46.

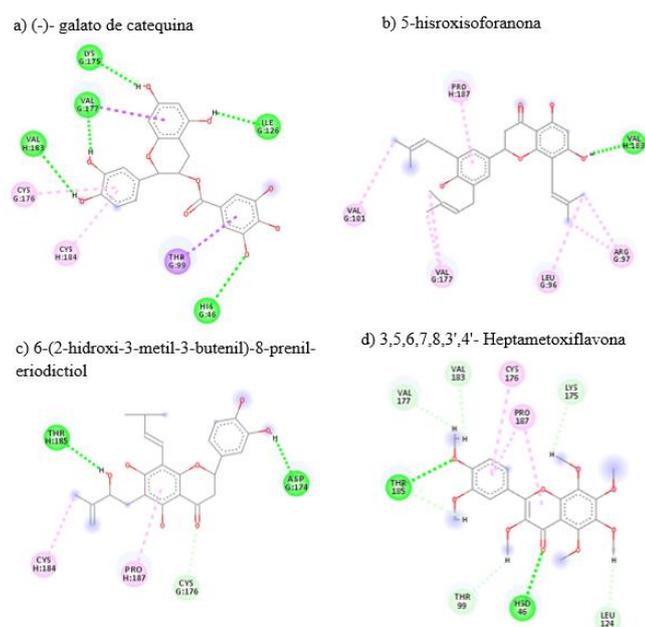


Figura 4: Interacciones 2D de los flavonoides a), b), c) y d) con la gliadina.

Las interacciones entre los doce flavonoides restantes y la proteína 4OZF, incluyendo aquellos con menor afinidad (mayor valor de $\Delta_B G$), se reportan en la Tabla 3. La comparación de las interacciones mostradas en la Figuras 3-4 y las reportadas en la Tabla 3 indican que la naringina y el (-)-galato de catequina presentan la mayor cantidad de interacciones tipo puente de hidrógeno, lo que podría estar relacionado con su mayor afinidad de unión a la proteína 4OZF. Adicionalmente, se observó que los flavonoides estudiados en este trabajo interactúan con residuos clave en la gliadina, como VAL 177, PRO 187 y LYS 175, los cuales coinciden con la interacción de otros flavonoides con la gliadina (Guo et al., 2022; Yuan et al., 2021).

Tabla 3. Lista de interacciones de los flavonoides indicados con la proteína 4OZF.

Flavonoide	Interacciones
3,5-Dihidroxi-6,7,8,3',4'-pentametoxiflavona	CYS 176 (pi-catón), PRO 187 (pi-catión), VAL 177 (puente de hidrógeno), HIS 46 (carbono-hidrógeno), ILE 126 (carbono-hidrógeno), LYS 175 (carbono-hidrógeno)
5-desmetilsinensetina	CYS 176 (pi-catión), CYS 184 (pi-catión), THR 185 (puente de hidrógeno), LYS 175 (carbono-hidrógeno), VAL 177 (carbono-hidrógeno)
Candenatena A	HIS 46 (comportamiento desfavorable), ALA 100 (carbono-hidrógeno), CYS 176 (pi-catión), LEU 124 (carbono-hidrógeno)
Tenaxina I	HIS 46 (puente de hidrógeno), THR 185 (puente de hidrógeno), CYS 184 (alquilo/pi-alquilo), PRO 187

(alquilo/pi-alquilo), CYS 176 (pi-catión)	
(-)-Epicatequina	THR 99 (puente de hidrógeno), VAL 177 (puente de hidrógeno)
4'-Hidroxibogonina	ILE 126 (puente de hidrógeno), LYS 175 (puente de hidrógeno), THR 185 (puente de hidrógeno), CYS 176 (pi-catión), CYS 184 (alquilo)
Luteolina	ILE 126 (puente de hidrógeno), THR 185 (puente de hidrógeno), VAL 183 (puente de hidrógeno), VAL 177 (pi-sigma), CYS 184 (pi-catión), CYS 176 (alquilo)
5,7,2',6'-Tetrahidroxiflavona	GLY 49 (pi-catión), TYR 52 (puente de hidrógeno)
Apigenina	ARG 97 (alquilo/pi-alquilo), LEU 96 (alquilo/pi-alquilo), VAL 177 (alquilo/pi-alquilo), LYS 175 (puente de hidrógeno)
Acetina	PRO 187 (alquilo), VAL 177 (alquilo), ILE 126 (carbono-hidrógeno), THR 185 (puente de hidrógeno)
6-Hidroxigala	THR 99 (pi-sigma), VAL 177 (pi-sigma), ILE 126 (puente de hidrógeno), ARG 97 (alquilo), ILE 45 (alquilo)

4. Conclusiones

Los resultados obtenidos sugieren que la naringina y el (-)-galato de catequina son los flavonoides con la mayor afinidad de unión hacia la proteína 4OZF, lo que podría implicar una mayor eficacia en su interacción con la proteína y un potencial mayor para aplicaciones biológicas o farmacológicas. En contraste, los flavonoides con afinidades más bajas, como la luteolina y la 5,7,2',6'-tetrahidroxiflavona, presentan interacciones menos estables, lo que podría limitar su utilidad en contextos donde se requiere una unión más fuerte o específica. Estos hallazgos subrayan la importancia de la afinidad de unión en la selección de flavonoides para estudios posteriores y posibles aplicaciones terapéuticas.

Agradecimientos

KMHH agradece al CONAHCyT la beca como ayudante de investigador SNI III para realizar el presente trabajo. Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercomputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONAHCYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados, a través del proyecto No. 202203072N. Guanajuato National Laboratory (CONACyT 123732) is acknowledged for supercomputing resources.

Referencias

- C. Gaussian 09, Revision A.01, Gaussian, Inc, Waallingford, "Gaussian 09 Citation, "Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian Inc pp. 1-2, 2009. http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/m_citaton.htm
- De la Calle, I., Ros, G., Peñalver, R., & Nieto, G. (2020). Celiac disease: Causes, pathology, and nutritional assessment of gluten-free diet. a review. *Nutricion Hospitalaria*, 37(5), 1043–1051. <https://doi.org/10.20960/nh.02913>
- Du, X., Li, Y., Xia, Y. L., Ai, S. M., Liang, J., Sang, P., ... Liu, S. Q. (2016). Insights into protein–ligand interactions: Mechanisms, models, and methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms17020144>
- Engstrom, N., Saenz-Méndez, P., Scheers, J., & Scheers, N. (2017). Towards Celiac-safe foods: Decreasing the affinity of transglutaminase 2 for gliadin by addition of ascorbyl palmitate and ZnCl₂ as detoxifiers. *Scientific Reports*, 7(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00174-z>
- Farrell, N. (2019). Common ground. *Clever Girls: Autoethnographies of Class, Gender and Ethnicity*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-29658-2_6
- Guo, Z., Huang, Y., Huang, J., Li, S., Zhu, Z., Deng, Q., & Cheng, S. (2022). Formation of protein–anthocyanin complex induced by grape skin extracts interacting with wheat gliadins: Multi-spectroscopy and molecular docking analysis. *Food Chemistry*, 385, 132702. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132702>
- Martínez Gómez, M. J. (2017). *Seguimiento del paciente pediátrico. En: Enfermedad celiaca, presente y futuro*.
- Mazzola, A. M., Zammarchi, I., Valerii, M. C., Spisni, E., Saracino, I. M., Lanzarotto, F., & Ricci, C. (2024). Understanding and Emerging Strategies, 1–22.
- Popovic, M. (2022). Strain wars 5: Gibbs energies of binding of BA.1 through BA.4 variants of SARS-CoV-2. *Microbial Risk Analysis*, 22, 100231. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2022.100231>
- Ribeiro, M., de Sousa, T., Poeta, P., Bagulho, A. S., & Igrejas, G. (2020). Review of structural features and binding capacity of polyphenols to gluten proteins and peptides in vitro: Relevance to celiac disease. *Antioxidants*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/antiox9060463>
- Rubio-Tapia, A. (2013). Enfermedad celiaca en Mexico: ¿describiendo la punta del iceberg? *Revista de Gastroenterología de Mexico*, 78(4), 201–202. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2013.12.001>
- Toletino, M. (2022). Clasificación de enlaces químicos Classification of chemical bonds. *Publicación Semestral*, 10(20), 32–34.
- Trueba, G. P. (2003). Los flavonoides: Antioxidantes o prooxidantes. *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*, 22(1), 48–57.
- Van Buiten, C. B., & Elias, R. J. (2021). Gliadin sequestration as a novel therapy for celiac disease: A prospective application for polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 1–32. <https://doi.org/10.3390/ijms22020595>
- Wondrousch, D., Böhme, A., Thaens, D., Ost, N., & Schüürmann, G. (2010). Local electrophilicity predicts the toxicity-relevant reactivity of michael acceptors. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 1(10), 1605–1610. <https://doi.org/10.1021/jz100247x>
- Wong, F., Krishnan, A., Zheng, E. J., Stärk, H., Manson, A. L., Earl, A. M., ... Collins, J. J. (2022). Benchmarking AlphaFold-enabled molecular docking predictions for antibiotic discovery. *Molecular Systems Biology*, 18(9), 1–20. <https://doi.org/10.15252/msb.202211081>
- Young, D. C. (2001). Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems By David Young (Cytoclonal Pharmaceuticals Inc.). *Journal of the American Chemical Society*, 9, pp. 322–359.
- Yuan, W., Fan, W., Mu, Y., Meng, D., Yan, Z., Li, Y., & Lv, Z. (2021). Baking intervention for the interaction behaviours between bamboo (*Phyllostachys heterocycla*) leaf flavonoids and gliadin. *Industrial Crops and Products*, 164(March), 113385. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113385>