

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA

**IDENTIFICACIÓN DE SABORES *in silico* DE
COMPUESTOS PRESENTES EN *Artemisia
ludoviciana* DE ACUERDO CON LA MEDICINA
CHINA**

TESIS:

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE
PLANTAS MEDICINALES**

PRESENTA

IBT. MARCO ANTONIO GONZALEZ SUAREZ

DIRECTOR: DRA. MARÍA ELENA PAHUA RAMOS

CODIRECTOR: DR. ALEXANDRE TOSHIRICO CARDOSO TAKETA

COMITÉ TUTORAL:

DRA. VERONICA RODRÍGUEZ LÓPEZ

DR. PABLO NOÉ NÚÑEZ ARAGÓN

MTRO. MIGUEL ALBERTO GUTIÉRREZ NAVA

Contenido

VOTOS APROBATORIOS.....	8
AGRADECIMIENTOS	17
RESUMEN	18
SUMARY	19
INTRODUCCIÓN	20
1. ANTECEDENTES.....	24
1.1 LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA.....	24
1.2 EL SABOR EN MEDICINA TRADICIONAL CHINA.....	25
1.2.1 EL SABOR COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO.....	27
1.2.2 SABOR DULCE EN MTCh.....	28
1.3 MEDICINA TRADICIONAL MEXICANA	31
1.3.1 Códice de la Cruz-Badiano.....	33
1.3.2 DICOTOMÍA	34
1.4 USO DE LA MEDICINA HERBOLARIA CHINA EN MÉXICO	35
1.5 <i>Artemisia ludoviciana</i> subsp. <i>mexicana</i>	39
1.5.1 ARTEMISININA	47
1.5.1.1 LACTONAS SISQUITERPENICAS	50
1.6 EFECTOS DEL SABOR Y ESTÍMULOS SENSORIALES	51
1.6.1 DETECCIÓN DEL SABOR	52
1.6.2 EL SABOR EN MEDICINA OCCIDENTAL	52
1.6.3 EL GUSTO	58
2. JUSTIFICACIÓN.....	62
3. OBJETIVOS.....	63
3.1 GENERAL.....	63
3.2 HIPÓTESIS	63
3.3 PARTICULARES	63
4. MATERIALES Y METÓDOS	64
4.1 OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS	64
4.2 IDENTIFICACIÓN BOTÁNICA <i>Artemisia ludoviciana</i>	64
4.5 ACOPLAMIENTO MOLECULAR.....	64
5. RESULTADOS	66
5.1 ELECCIÓN DE RECEPTORES.....	66
5.2 CONDICIONES DEL ACOPLAMIENTO	68
5.3 SITIOS DE ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES	68
5.3.1 Estructura cristalina de los dominios de unión a ligando T1R2a-T1R3 del receptor gustativo de pescado Medaka en complejo con L-glutamina 5X2M.....	68
5.3.2 Estructura Crio-EM del receptor de glutamato metabotrópico unido a Gi-mGlu4 7E9H	77

5.3.3 Estructura cristalina del núcleo de unión al receptor de inositol-1,4,5-trifosfato en complejo IP3 1N4K	82
5.3.4 Estructura de PKD1L2/PKD2L1 en estado unido a Calcio 7D7F	87
5.3.5 Estructura Crio-EM del pez cebra TRPM5 en presencia de Calcio 7MBQ	91
6. DISCUSIÓN	103
6.1 PLANTAS	103
6.1.1 NIVEL DE INVESTIGACIÓN	103
6.1.2 USOS Y CARACTERÍSTICAS ETNOMÉDICAS	103
6.1.3 SIMILITUDES DE ACCIÓN	105
6.1.4 SIMILITUDES QUÍMICAS	106
6.2 Receptores	107
6.2.1 ACOPLAMIENTO	111
6.3 ¿QUÉ APLICACIÓN TIENE ESTE PROCESO EN FUTURAS INVESTIGACIONES EN FUNCIÓN DEL SABOR?	111
6.3.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA	111
6.3.2 POTENCIAL FARMACOLÓGICO	111
6.3.3 POTENCIAL COMERCIAL	112
7. CONCLUSIONES	113
8. REFERENCIA	114
Figura 1. Representación de los 5 fenómenos original de la MTCh	28
Figura 2 Ciclos de los 5 elementos en MTCh (Maciocia, 1989)	28
Figura 3. Efectos terapéuticos de las plantas dulces.	31
Figura 4. Relación entre el Árbol sagrado y el humano de la cultura maya (Churampi-Ramírez, 2017)	32
Figura 5. Artemisinina (Kano, 2010).	47
Figura 6. Compuestos relacionados con Artemisinina (C. Liu, 2017).	48
Figura 7. Ruta de síntesis de la Artemisinina.	49
Figura 8. esquema general de la ruta en <i>S. cerevisiae</i> para la síntesis de ácido artemisínico. El color azul remarca los genes directamente sobre expresados en la levadura, el color morado los sobre expresados indirectamente por la regulación de <i>upc2-1</i> , el rojo los genes reprimidos y en verde los procedentes de <i>A. annua</i> .(García Lavilla, 2019).	50
Figura 9. Factores que afectan la percepción sensorial.	51
Figura 10. Medios de entrada de los estímulos sensoriales.	52
Figura 11. Los receptores GPCR median las respuestas de múltiples señales (Villalb, 2016).	53
Figura 12. Papilas gustativas y esquema de receptores de sabor (Villalb, 2016).	53
Figura 13. Mecanismo de transducción mediado por canales iónicos. Los sabores salados, mediados por el sodio, el sabor ácido mediado por protones y el sabor amargo activado entre otros por sales divalentes y quinina, activan canales ubicados en la membrana apical.	55
Figura 14. Receptor de sabor dulce y aminoácidos. (Chavez et al., 2010)	57
Figura 15. Mecanismo de transducción mediados por proteínas G.(Chavez et al., 2010)	58
Figura 16. Tipos y distribución de las papilas gustativas.(Chandrashekar et al., 2006)	60
Figura 17.Mecanismo general de la transducción del sabor (Chavez et al., 2010)	60
Figura 18. Morfología y función de las células receptoras del sabor (Llasbeth et al., 2019).	61
Figura 19. Proceso de acoplamiento molecular. (Fan et al., 2019)	65

Figura 20. Artemisinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	70
Figura 21. Artemisinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	70
Figura 22. Artemisinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	70
Figura 23. Camphor en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	71
Figura 24. Camphor en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	71
Figura 25. Camphor en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	71
Figura 26. Glutamato en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	72
Figura 27. Glutamato en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	72
Figura 28. Glutamato en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	72
Figura 29. Linalool en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	73
Figura 30. Linalool en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	73
Figura 31. Linalool en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	73
Figura 32. Quinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	74
Figura 33. Quinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	74
Figura 34. Quinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	75
Figura 35. Sacarosa en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	75
Figura 36. Sacarosa en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	75
Figura 37. Sacarosa en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	76
Figura 38. Sucralose en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	76
Figura 39. Sucralose en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	77
Figura 40. Sucralose en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.	77
Figura 41. Artemisinina en unión al receptor 7E9H en la cadena R. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.	79
Figura 42. Artemisinina en unión al receptor 7E9H en la cadena S. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.	79
Figura 43. Camphor en unión al receptor 7E9H en la cadena R. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.	80
Figura 44. Camphor en unión al receptor 7E9H en la cadena S. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.	80
Figura 45. Glutamato en unión al receptor 7E9H en la cadena R. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.	80

Figura 46. Glutamato en unión al receptor 7E9H en la cadena S. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.	81
Figura 47. Linalool en unión al receptor 7E9H en la cadena R. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.	81
Figura 48. Linalool en unión al receptor 7E9H en la cadena S. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.	81
Figura 49. Artemisinina en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	83
Figura 50. Artemisinina en interacción con el receptor 1N4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.	84
Figura 51. Camphor en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	84
Figura 52. Camphor en interacción con el receptor 1N4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.	84
Figura 53. Inositol triphosphate en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	85
Figura 54. Inositol triphosphate en interacción con el receptor 1N4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.	85
Figura 55. Linalool en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	85
Figura 56. Linalool en interacción con el receptor 1N4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.	86
Figura 57. Sacarosa en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	86
Figura 58. Sacarosa en interacción con el receptor 1N4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.	86
Figura 59. Sucralosa en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	87
Figura 60. Sucralosa en interacción con el receptor 1N4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.	87
Figura 61. Artemisinina en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	89
Figura 62. Camphor en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	89
Figura 63. Glutamato en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	90
Figura 64. IMP en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	90
Figura 65. Linalool en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	90
Figura 66. Quinina en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	91
Figura 67. Sacaros en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.	91
Figura 68. Artemisinina en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.	93
Figura 69. Artemisinina en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.	94
Figura 70. Artemisinina en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.	94
Figura 71. Artemisinina en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.	94

Figura 72. Camphor en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	95
Figura 73. Camphor en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	95
Figura 74. Camphor en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	95
Figura 75. Camphor en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	96
Figura 76. Glutamato en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	96
Figura 77. Glutamato en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	96
Figura 78. Glutamato en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	97
Figura 79. Glutamato en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	97
Figura 80. Linalool en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	97
Figura 81. Linalool en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	98
Figura 82. Linalool en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	98
Figura 83. Linalool en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	98
Figura 84. NDNA en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	99
Figura 85. NDNA en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	99
Figura 86. NDNA en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	99
Figura 87. NDNA en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	100
Figura 88. Quinina en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	100
Figura 89. Quinina en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	100
Figura 90. Quinina en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	101
Figura 91. Quinina en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	101
Figura 92. Sacarosa en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	101
Figura 93. Sacarosa en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	102
Figura 94. Sacarosa en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	102
Figura 95. Sacarosa en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.....	102



Tabla 1. Relación de los cinco fenómenos con el cuerpo humano.	24
Tabla 2. Clasificación de los Sabores según la MTCh.....	26
Tabla 3. Plantas de Sabor dulce y sus efectos.	29
Tabla 4. Plantas mexicanas clasificadas en medicina tradicional china	36
Tabla 5. Estudios previos en Artemisia ludoviciana.	40
Tabla 6. Compuestos reportados en Artemisia ludoviciana.	40
Tabla 7. Formas comerciales de Artemisinina.	48
Tabla 8. Umbrales de detección humano de diferentes sustancias que evocan los cinco sabores básicos.	58
Tabla 9. Datos generales de los receptores de acoplamiento para la detección de sabor.....	66
Tabla 10. Desviación estándar de las medidas de energía de afinidad del receptor 5X2M.	68
Tabla 11. Desviación estándar de las medidas de RMSD del receptor 5X2M	69
Tabla 12. Desviación estándar de las energías de afinidad del receptor 7E9H.....	78
Tabla 13. Desviación estándar de las RMSD de acoplamiento del receptor 7E9H.	79
Tabla 14. Desviación estándar de las energías de afinidad del receptor 1N4K.	82
Tabla 15. Desviación estándar de las RMSD del receptor 1N4K.	83
Tabla 16. Desviación estándar de las energías de afinidad del receptor 7D7F.	88
Tabla 17. Desviación estándar de las RMSD del receptor 7D7F.....	89
Tabla 18. Desviación estándar de las energías de afinidad del receptor 7MBQ.....	92
Tabla 19. Desviación estándar de las RMSD del receptor 7MBQ.....	93
Gráfica 1. Energía de afinidad del receptor 5X2M.....	68
Gráfica 2. RMSD de acoplamiento del receptor 5X2M.....	69
Gráfica 3. Energía de afinidad del receptor 7E9H.....	78
Gráfica 4. RMSD de acoplamiento del receptor 7E9H.	78
Gráfica 5. Energía de afinidad del receptor 1N4K.....	82
Gráfica 6. RMSD de acoplamiento del receptor 1N4K.....	83
Gráfica 7. Energía de afinidad del receptor 7D7F.....	88
Gráfica 8. RMSD de acoplamiento del receptor 7D7F.	88
Gráfica 9. Energía de afinidad del receptor 7MBQ.	92
Gráfica 10. RMSD de acoplamiento del receptor 7MBQ.	93



Centro de Investigación en Biotecnología

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Cuernavaca, Mor., a 18 de marzo de 2022

Programa:

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Título de la tesis: **IDENTIFICACIÓN DE SABORES *in silico* DE COMPUESTOS PRESENTES EN *Artemisia ludoviciana* DE ACUERDO CON LA MEDICINA CHINA.**

Alumno que presenta tesis a revisión: **Marco Antonio González Suárez**

Comité de revisión de tesis:

Dra. María Elena Pahuá Ramos (Directora de tesis)

Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa (Codirector de tesis)

Dra. Verónica Rodríguez López

Dr. Pablo Noé Núñez Aragón

Mtro. Miguel Alberto Gutiérrez Nava

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

Firma electrónica

Dra. María Elena Pahuá Ramos



Centro de Investigación en Biotecnología

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Cuernavaca, Mor., a 18 de marzo de 2022

Programa:
Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Título de la tesis: **IDENTIFICACIÓN DE SABORES *in silico* DE COMPUESTOS PRESENTES EN *Artemisia ludoviciana* DE ACUERDO CON LA MEDICINA CHINA.**

Alumno que presenta tesis a revisión: **Marco Antonio González Suárez**

Comité de revisión de tesis:
Dra. María Elena Pádua Ramos (Directora de tesis)
Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa (Codirector de tesis)
Dra. Verónica Rodríguez López
Dr. Pablo Noé Núñez Aragón
Mtro. Miguel Alberto Gutiérrez Nava

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

Firma electrónica

Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ALEXANDRE TOSHERRICO CARBOSO TARETA | Fecha:2020-06-26 10:28:06 | Firmante
c79Gz0rDvhaTmL5NvgM5X+HRga1FYQhuLzxCQTaz6L03Tz6lgKz0ibegfR0M5GrcnVj9iCyl7gpF3+HJC+sladVhaCz73dvCF0QZttenHG0obetsn0re0E7vHlUvaANSUg
QzPz0Y+SL5H+weP0d0utJ00aDn0ny06ka7Bt1Wu1FYQal.8ag0M00eH40f0yP60P0z0hynL.y000G0ll0g0E0u0k0V0u0d0L0X0L.T0y0e0U1j0u0k0S0v0L0E0p0e0t0Q0p0W0u0j0W0W
p0AR0V0R0W0U000r0b0A0p000A0T020z0u0p0Z00z0P0aH0t0D0L0F0g0u0v0D0u0v0e0L0P0A00



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

rv88Ap000

<https://firma.uaem.mx/so/Republica/LR/030P1-pUPP/vG0Sp0Rex0eM0>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



CEIB
CENTRO DE INVESTIGACIÓN
EN BIOTECNOLOGÍA

Centro de Investigación en Biotecnología

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Cuernavaca, Mor., a 18 de marzo de 2022

Programa:

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Título de la tesis: IDENTIFICACIÓN DE SABORES *in silico* DE COMPUESTOS PRESENTES EN *Artemisia ludoviciana* DE ACUERDO CON LA MEDICINA CHINA.

Alumno que presenta tesis a revisión: Marco Antonio González Suárez

Comité de revisión de tesis:

Dra. María Elena Pádua Ramos (Directora de tesis)

Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa (Codirector de tesis)

Dra. Verónica Rodríguez López

Dr. Pablo Noé Núñez Aragón

Mtro. Miguel Alberto Gutiérrez Nava

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

Firma electrónica

Dr. Pablo Noé Núñez Aragón



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

PABLO NOÉ NUÑEZ ARAGÓN | Fecha: 2020-07-01 10:48:08 | Firmante

018C020yMj030m1ggv16m8C7cFEPWAZuhy16Hkax0Gj1m16LommoP4mML1h18V191paxu7Pis7J8x2DU0C888vuk17hOyKoaF7h3d1P16ax0y16x11G6C216Qane1MHGp-
w01huN8kZv153LL8u8hwMPz2h2F7S0z0v0MCo+g1:1801M1F1W0x+TAM/Cu00a12163Rq0+18So0z0AD2161v1216Ez71p0z0M1+0p0z0M0v1u1e0z0m2161g1K0z01
01R8u1716v1u01g18Gy161C0dE+1u1e0z0M01F0z0C0160E+216v17161R11G1T1j161W0=



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

[c1Hn2kDp11](#)

<http://informa.uaem.mx/Repositor/CS/Qu21n1v171M0R8A8es17NT16v18Gw08>

**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

Cuernavaca, Mor., a 18 de marzo de 2022

Programa:

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Título de la tesis: IDENTIFICACIÓN DE SABORES *in silico* DE COMPUESTOS PRESENTES EN *Artemisia ludoviciana* DE ACUERDO CON LA MEDICINA CHINA.

Alumno que presenta tesis a revisión: Marco Antonio González Suárez

Comité de revisión de tesis:

Dra. María Elena Pádua Ramos (Directora de tesis)

Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa (Codirector de tesis)

Dra. Verónica Rodríguez López

Dr. Pablo Noé Núñez Aragón

Mtro. Miguel Alberto Gutiérrez Nava

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

Firma electrónica

Dra. Verónica Rodríguez López



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

VERÓNICA RODRÍGUEZ LÓPEZ | Fecha: 2022-07-01 17:26:01 | Firmante

qj4qms22uGyTtaRopjz000jmkj2Admna28caT8YvWYyU80Pamón 2jg 16jau Ty0Mmua0W0ca2Qpaw8PuyP500y0CmasCE8800y0upM0000vY2800m0000daPua007m0j0f
AUCe f1m00uqj0Mk1m30YDhd00v0258e00u0CfP0x0V8-8558u0c00R0R0/m0C020j0P0Mj0000P1Ty00-8L2j0q0p0F1eAHFv0Uj0eH800vPv0ng0V800H0U0v0r0L
UAC0v0m0 20m0c00M0000v018-000u0j0Z0m000p0R0000P0Wj0u00v0U0000H000R000v0

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



gHqK0a0n

<https://firma.uaem.mx/Reputor/86vj0jyv0d0nT0g0y0R030v00000>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



Centro de Investigación en Biotecnología

Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Cuernavaca, Mor., a 18 de marzo de 2022

Programa:
Maestría en Investigación y Desarrollo de Plantas Medicinales

Título de la tesis: **IDENTIFICACIÓN DE SABORES *in silico* DE COMPUESTOS PRESENTES EN *Artemisia ludoviciana* DE ACUERDO CON LA MEDICINA CHINA.**

Alumno que presenta tesis a revisión: **Marco Antonio González Suárez**

Comité de revisión de tesis:
Dra. María Elena Pádua Ramos (Directora de tesis)
Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa (Codirector de tesis)
Dra. Verónica Rodríguez López
Dr. Pablo Noé Núñez Aragón
Mtro. Miguel Alberto Gutiérrez Nava

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos académicos para su defensa oral en el examen de grado. Por lo tanto, emito mi **VOTO APROBATORIO**.

Firma electrónica

Mtro. Miguel Alberto Gutiérrez Nava



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MIGUEL ALBERTO GUTIÉRREZ NAVA | Fecha: 2022-07-01 13:08:56 | Firmante:
 uLkoCvN7OaSpk6vWwW0WT0aGpM6W0qle0G6dUR6vlgR0F0Pa-gt0OCF6M6vq2hky12naOx6FYv8PQ2GurTLD42600PaxiH8g+agrtUNWj006W116A1qCv6N
 qpt6xy3X0vneq3Ab6q2r16uL2APy0v6kLJH4U6uT3P03wWg0zY7g0vgn6LUZ7Yn0JUL-#Fv6ta0e0w0R0Cwd5TCXUvN6C0k006WPrqjL006+0S.Lu0LH6H
 j0p06+60cT0v16rC6b001P6R6v6F+6vY6gU66y+6v6vL66666C6P6C6666R6v6g6v

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
 escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[Xy0686z6](#)

<https://remita.uaem.mx/chequear/06723272080686z6>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



AGRADECIMIENTOS

Se le agradece a CONACYT, por la beca número 748647 otorgada para la realización de la maestría.

A los miembros del comité evaluador, por su contribución en mi formación académica, profesional y personal.

Especial agradecimiento a la Dra. María Elena Pahua, por guiarme durante el desarrollo de la tesis y por ser una gran amiga durante el tiempo en que hemos convivido.

Al Dr. Cesar Millán, que fue parte fundamental para entender la metodología e interpretar los resultados, por el apoyo académico.

A mi familia, por apoyarme todos los días hasta el termino, y por seguir dándome ánimos para mejorar cada día más.

A mis padres, por darme el apoyo incondicional en cada una de las etapas que he cursado y estar pendientes de mí.

Y al Sr. Gabino Suarez Sánchez (Q.E.P.D), que fue quien me dio las enseñanzas de vida que me llevaron a ser la persona que soy, y que hasta donde quiera que este, se que lograra ver lo mucho que hemos logrado.



La medicina tradicional, es la base de cualquier sistema médico que se considere de calidad, debido a su papel dentro de los cuidados de la población general, ejemplo de esto sucede en China, donde la medicina tradicional forma parte de su sistema de salud a la par de la medicina alópata. En México, se sabe que al menos el 80 % de la población hace uso de herbolaria para los tratamientos de sus enfermedades, ya sean de filiación cultural o enfermedades diagnosticadas por un médico.

En la actualidad, los Fito medicamentos que se han extraído de las medicinas tradicionales generan una importante derrama económica, sin embargo, el mercado no esta tan saturado de ellos debido a su falta de investigación, por lo que la OMS y su plan de inclusión de las medicinas tradicionales alienta a los investigadores a generar nuevas respuestas a partir del estudio completo de estas fórmulas de nuestros antepasados. Por lo tanto, este trabajo tiene como objetivo el identificar los sabores, mediante un método *in silico* el cual nos dé una idea general del sabor generado por las sustancias presentes en la *A. ludoviciana* la cual es una planta con efectos a nivel gastrointestinal y metabólico según la medicina tradicional mexicana, en comparación con la *A. annua* producida y utilizada en China, la cual, ya tiene demostrada su efectividad gracias a estudios realizados por Tu YouYou, quien demostró la efectividad de la planta utilizada en la medicina tradicional china a los mismos niveles.

Los compuestos utilizados para el estudio es la artemisinina un compuesto propio del género *Artemisia* el cual ya forma parte de los medicamentos contra la malaria, por otro lado, el camphor y el linalool, los cuales se encuentran en un alto porcentaje dentro de los aceites extraídos de *A. ludoviciana*, en comparación con 5 receptores que dentro de sus mecanismos de interacción desarrollan una respuesta a nivel sensorial, en específico de la percepción del sabor.

Dentro de los resultados obtenidos, tenemos que la artemisinina tiene un sabor dulce conforme a la actividad del receptor Estructura Crio-EM del pez cebra TRPM5 en presencia de Calcio (7MBQ) en comparación con la sacarosa y el glutamato, el linalool es de sabor salado de acuerdo con la actividad de los receptores Estructura cristalina de los dominios de unión a ligando T1R2a-T1R3 del receptor gustativo de pescado Medaka en complejo con L-glutamina (5X2M) y Estructura Crio-EM del receptor de glutamato metabotrópico unido a Gi-mGlu4 (7E9H), y el camphor sabor amargo en relación con los receptores Estructura cristalina de los dominios de unión a ligando T1R2a-T1R3 del receptor gustativo de pescado Medaka en complejo con L-glutamina(5X2M), Estructura cristalina del núcleo de unión al receptor de inositol-1,4,5-trifosfato en complejo IP3 (1N4K), Estructura de PKD1L2/PKD2L1 en estado unido a Calcio (7D7F) y Estructura Crio-EM del pez cebra TRPM5 en presencia de Calcio (7MBQ). Sin embargo, concluimos que el sabor de una planta no es más que una cualidad intrínseca propia de cada planta, más que una cualidad sensorial percibida tras su ingesta.

SUMMARY

Traditional medicine is the basis of any medical system that is considered quality, due to its role in the care of the general population, an example of this happens in China, where traditional medicine is part of its health system to the pair of allopathic medicine. In Mexico, it is known that at least 80% of the population uses herbal medicine for the treatment of their illnesses, whether they are of cultural affiliation or illnesses diagnosed by a doctor.

Currently, the Phytomedicines that have been extracted from traditional medicines generate an important economic benefit, however, the market is not so saturated with them due to their lack of research, so the WHO and its inclusion plan of traditional medicines encourages researchers to generate new answers from the complete study of these formulas of our ancestors. Therefore, this work aims to identify the flavors, through an *in silico* method which gives us a general idea of the flavor generated by the substances present in *A. ludoviciana*, which is a plant with effects at the gastrointestinal and metabolic levels. according to traditional Mexican medicine, compared to the *A. annua* produced and used in China, which has already proven its effectiveness thanks to studies carried out by Tu YouYou, who demonstrated the effectiveness of the plant used in traditional Chinese medicine to same levels.

The compounds used for the study is artemisinin, a compound belonging to the genus *Artemisia*, which is already part of the antimalarial drugs, on the other hand, camphor and linalool, which are found in a high percentage within the extracted oils. of *A. ludoviciana*, in comparison with 5 receptors that, within their interaction mechanisms, develop a response at a sensory level, specifically the perception of taste.

Among the results obtained, we have that artemisinin has a sweet taste according to the activity of the Cryo-EM Structure receptor of TRPM5 zebrafish in the presence of Calcium (7MBQ) compared to sucrose and glutamate, linalool has a salty taste according to receptor activity Crystal structure of the ligand-binding domains T1R2a-T1R3 of the fish taste receptor Medaka in complex with L-glutamine (5X2M) and Cryo-EM structure of the metabotropic glutamate receptor bound to Gi-mGlu4 (7E9H), and camphor bitter in relation to receptors Crystal structure of the ligand-binding domains T1R2a-T1R3 of the fish taste receptor Medaka in complex with L-glutamine(5X2M), Crystal structure of the receptor-binding core of inositol-1,4,5-triphosphate in complex IP3 (1N4K), Structure of PKD1L2/PKD2L1 in state bound to Calcium (7D7F) and Cryo-EM Structure of zebrafish TRPM5 in the presence of Calcium (7MBQ). However, we conclude that the flavor of a plant is nothing more than an intrinsic quality of each plant, rather than a sensory quality perceived after ingestion.

INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional, es uno de los sistemas de atención de salud que se utilizan en todo el mundo, independientemente del nivel de desarrollo, esto engloba desde el uso de técnicas terapéuticas, hasta el uso de plantas medicinales. En países Europeos la utilización de plantas medicinales, por ejemplo, representa una porción importante en el mercado farmacéutico generando hasta 7 billones al 2010, mientras que en EE.UU. tuvo un progreso de generar 200 millones en 1988 a 3.3 billones en 1997(Carrillo Esper et al., 2010).

Con el objetivo de contrarrestar y mejorar la calidad de vida, se utiliza la medicina tradicional ya que según la OMS en algunas poblaciones hasta el 80% de las personas utilizan la medicina tradicional como parte del cuidado de su salud. Sin embargo, es menos aceptada en otros lugares, en parte debido a la ausencia de una base de pruebas científicas lo cual, genera dudas de su efectividad y su calidad– (“OMS | Nuevos Medicamentos a Partir de Textos Antiguos,” 2013).

En definición tenemos que:

“Medicina tradicional: Son los sistemas de atención a la salud que tiene sus raíces en conocimientos profundos sobre la salud y la enfermedad que los diferentes pueblos indígenas y rurales han acumulado a través de su historia, fundamentados centralmente en una cosmovisión, que para los países latinoamericanos, es de origen precolombino y que se ha enriquecido en la dinámica de interacciones culturales, con elementos de la medicina española y portuguesa antigua, la influencia de medicinas africanas y la medicina científica, además de incorporar elementos terapéuticos de otras prácticas que les son afines y que son susceptibles de ser comprendidos y utilizados desde su propia cosmovisión y marco conceptual” (Almaguer González, 2019).

De acuerdo con la definición, una de las principales formas de emplear la medicina tradicional es el uso de especies vegetales, animales y minerales, lo cual es de suma importancia(Axel Torres, 2020). En especial las plantas tienen propiedades farmacéuticas intrínsecas, por lo cual tienen una mayor importancia debido a sus interacciones con fármacos sintéticos, ya que podrían generar efectos graves (Carrillo Esper et al., 2010)

El creciente interés por las terapias provenientes de la medicina tradicional alrededor del mundo ha aumentado, inclusive en los países con mayor desarrollo por lo cual el uso de la herbolaria se halla en expansión. En la actualidad uno de los sistemas más aceptados por su fuerte base etnomédica es la Medicina Tradicional China (MTCh), siendo está el modelo de atención elegido por la OMS.(López Luengo, 2003).

Este modelo de atención a la salud se encuentra sustentado en cifras ya que la MTCh es de gran importancia económica, principalmente el uso de una combinación de hierbas que se prescriben en compuestos es extremadamente importante, donde constituye aproximadamente el 40% del mercado farmacéutico, con ventas anuales por US\$ 21.000 millones. Además de una opción muy popular entre los pacientes, también es

una opción que el Gobierno de China apoya cada vez más. Según el Viceministro de Salud, *Wang Guoqiang*, en 2011 el Gobierno de China invirtió alrededor de US\$ 1000 millones (6000 millones de yuanes) en proyectos e investigación relacionados con la medicina tradicional, una cifra que casi triplica la cantidad invertida en 2010 (“OMS | Nuevos Medicamentos a Partir de Textos Antiguos,” 2013).

El modelo de salud de la MTCh se enfoca en la herbolaría, por sí mismo tiene el repertorio de medicamentos más amplio ya que contiene más de 7.000 especies de plantas medicinales y, a su vez es una de las mejor documentadas que existe ya que goza de un uso continuo (López Luengo, 2003). Este uso se encuentra fundamentado en la teoría del Yin-yang (阴阳 *Yīnyáng*), órganos y viseras (脏腑 *Zàngfǔ*) y los 5 fenómenos (五要素 *Wǔ yàosù*) (Maciocia, 1989).

Conforme a lo anterior, la OMS en 1975 empezó a prestar atención a los éxitos alcanzados por Oriente en la buena solución de las enfermedades, la estrategia seguida en la República Popular China consistió en el reconocimiento del valor intrínseco de su propia cultura médica y del conocimiento sobre la utilidad curativa de las plantas medicinales preservada durante milenios. Para ello, incorporaron el herbolario en la medicina oficial, lo que permitió hacer una valoración informativa de investigación clínica de las plantas medicinales utilizadas (López Luengo, 2003). Lo cual, se ha visto reflejado en el modelo de salud chino ya que se generan más de 4000 millones de yuanes, de esta inversión se utilizaron para apoyar los servicios en los 1814 hospitales de medicina tradicional que hay en China, mientras que otros 1000 millones fueron para construir 70 hospitales distritales de medicina tradicional. “Los hospitales tradicionales constituyen el 15% del sistema hospitalario del país”, explica el Dr. Zhang Qi, coordinador del equipo de medicina tradicional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), quien destaca que la medicina tradicional china también se ofrece en los hospitales del país llamados “hospitales de medicina occidental” (“OMS | Nuevos Medicamentos a Partir de Textos Antiguos,” 2013).

Mientras que en México, la medicina tradicional está reconocida en la Constitución Política (Art. 2) como derecho cultural de los pueblos indígenas, ya que el 80% de la población usa las plantas medicinales en el país, así mismo se tiene un conocimiento aproximado de 3000 especies de uso medicinal, de los cuales se tiene un registro histórico, entre los que se destaca el código de la Cruz-Badiano, que contiene un registro de la herbolaria mexicana visto por los conquistadores españoles desde su llegada al Valle del Anáhuac el año de 1519 (M. Fernández, 2020). Posteriormente en el siglo XVII libros de medicina que hablan sobre plantas muy usadas en la actualidad, como la manzanilla y la yerbabuena. Mientras que en siglo XVIII se dictó la primera cátedra de botánica en México, con la cual se educó a los primeros estudiantes de lo que antiguamente era la Facultad de Medicina. Por su parte, al final del siglo XIX se creó el Instituto Médico Nacional y, con él, el estudio científico de las plantas medicinales. Ya en el siglo XX surgió el Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales, y la etnobotánica médica que trajo consigo la formación del primer herbario de

flora medicinal de nuestro país con más de 4 mil especies. Esto sirvió para tener validación científica de los usos populares de las plantas y, como resultado, productos con sus compuestos (Axel Torres, 2020).

Por esta razón la herbolaria tradicional que heredamos de nuestros ancestros mexicanos ha permitido que nuestro país sea líder en la elaboración de medicamentos hechos a partir de plantas, con algunos puntos dentro de la legislación que aún se pueden mejorar ampliamente. La investigación de una amplia variedad de especies vegetales y de las propiedades curativas que se les atribuyen por el uso endémicos se han creado **Fitomedicamentos**, los cuales sirven de complemento al tratamiento de ciertas enfermedades. Sin embargo, los médicos no están familiarizados con la medicina tradicional mexicana u otras terapias complementarias, lo cual es lamentable debido a que de estar enterados podrían dar más opciones a sus pacientes para la mitigación de síntomas crónicos. Sin embargo, existen quienes confían más en los remedios naturales que en los fármacos de la ciencia médica. Mientras que a su vez hay que tener en claro que las plantas medicinales no pueden usarse para todos los tratamientos, debido a que algunas generan interacciones farmacológicas o se emplean en periodos amplios, lo cual podría afectar de manera significativa ya que estas se emplean principalmente para tratamientos crónicos, como la hipertensión, el insomnio, la diabetes, las úlceras o la gastritis. Esa es una de las características de la fitoterapia, es decir, que son para enfermedades crónicas y no para las agudas (Fundación UNAM, 2020).

Es por lo que la Organización Mundial de la Salud efectuó un análisis general de la situación actual de la medicina tradicional en todo el mundo, colaborando con expertos y teniendo una estrategia sobre la medicina tradicional de 2014 a 2023.

Los objetivos estratégicos de la OMS sobre la medicina tradicional van enfocados en aprovechar las posibles contribuciones de las medicinas tradicionales enfocadas en la salud, el bienestar, y en la atención centrada en la persona, así como la cobertura universal en salud. También promover una utilización segura y eficaz de las medicinas tradicionales, mediante una reglamentación, investigación e integración de sus productos, prácticas y profesionales en los sistemas de salud (Organización Mundial De La Salud & Organización Panamericana De La Salud, 2017).

Esta estrategia, tomando en cuenta a China, busca de esta forma convencer a la comunidad de investigación y desarrollo de que la MTCh tiene fundamentos científicos, por lo que está resultando incluso más difícil que establecer parámetros de calidad desde el punto de vista farmacológico. Sin embargo, aquí también los investigadores chinos de instituciones académicas y gubernamentales están avanzando, ya que los investigadores intentan aislar los ingredientes activos de los medicamentos tradicionales, una tarea que no es sencilla porque la mayoría de los medicamentos chinos contienen múltiples componentes (“OMS | Nuevos Medicamentos a Partir de Textos Antiguos,” 2013).

Un hallazgo logrado a partir de esta idea es el premio nobel del 2015, donde Tu You You junto a sus colaboradores ganó este en la rama de fisiología y medicina (Zheng et al., 2020), esto al aislar la **artemisinina** a partir de *Artemisia annua* (Ajenjo dulce) la cual es una planta utilizada en la MTCh, aunque no solo fue esta, si no las plantas conocidas como *Qinghao* las cuales son especies vegetales del género *Artemisia*, es decir que la mayoría tienen este metabolito en común (Tu, 2016). En cuyo caso la Artemisinina es un compuesto antimalárico, lo cual le dio una gran importancia económica, dado a que presentaba ventajas contra la resistencia que se generaba a los fármacos “convencionales” con los cuales era tratado este padecimiento (Brown, 2010; B. Liu et al., 2011).

Se parte entonces de la primicia que estas especies vegetales tienen similar comportamiento en cuanto a la síntesis de algunos compuestos, dado a que el estafiate (*Artemisia mexicana Willd.*; *Artemisia vulgaris L. subsp. mexicana Hall. Clem.*, *Artemisia ludoviciana Nutt*) originarias de México, presenta efectos similares a las plantas del género *Artemisia* reportadas por Tu YouYou, ya que dentro de las actividades terapéuticas es recomendado como eficaz para el tratamiento del dolor de estómago, llámense retortijones, cólicos estomacales o intestinales, dolor e inflamación en la boca del estómago, etcétera; síntomas muy similares a los provocados por la malaria. Este tipo de malestares es síntoma de diversas enfermedades gastrointestinales, donde también se manifiesta la presencia de gases. Culturalmente se le atribuye a un exceso en el comer, por alimentos considerados “fríos”, introducción de frío en el cuerpo, por hacer un coraje, etc. (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009). Todos estos coinciden con efectos atribuidos a la *A. annua* y la *A. ludoviciana*, por lo que podrían emplearse bajo los mismos parámetros, según MTCh y la Medicina Tradicional Mexicana (MTMx).

Desde el punto de vista etnomédico, ambas MTCh y MTMx, conllevan una cosmovisión muy amplia, en cuestiones de equilibrios, tomando como referentes cualidades propias de cada planta utilizada, como es el caso de la naturaleza (frío-calor), su temporada o su sabor, este último es de gran importancia ya que le da cualidades terapéuticas características, las cuales ayudan en ambas culturas a generar un tratamiento terapéutico efectivo conforme a la historia natural de la enfermedad.

Tenemos entonces como objetivo el identificar el sabor de los compuestos más representativos de la *Artemisia ludoviciana*, por medio de una simulación *in silico* con receptores que tiene una relación específica en la señalización del sabor, y de esta manera poder posteriormente clasificarla dentro de los parámetros de sabor de ambas culturas para su posterior uso terapéutico conforme a su aplicación en ambas culturas.

1. ANTECEDENTES

1.1 LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA

Uno de los sistemas médicos más complejos, detallados y antiguos, es el de la medicina tradicional china (MTCh). La MTCh tiene 3,000 años de historia, su origen se halla en la misma área del nacimiento y desarrollo de la Nación China: la cuenca del río amarillo (Reyes, 2008). Al Emperador Amarillo se le atribuye la invención de la medicina en China, su desarrollo constó de un largo proceso de sistematización y estandarización de las distintas prácticas y tradiciones médicas del país, transmitidas oralmente. Este sistema está basado en el concepto de que el ser humano es una réplica del universo, es decir, que en sí mismo es un universo en miniatura y, por tanto, está sujeto a las mismas leyes que rigen al universo y a la naturaleza, el *Qi* es la energía que circula en el universo y para la MTCh, la salud es mantener un *Qi* equilibrado a través del equilibrio dinámico del *Yin* y del *Yang*. El desequilibrio entre el *Yin* y el *Yang* origina la enfermedad, que es consecuencia de la pérdida de la resistencia corporal por disminución de la energía vital (*Zheng Qi* o *Qi* Correcto) o por influencia de un agente patógeno *Xie Qi* o Energía Perversa o Energía Patógena) sobre el organismo (Dalmau-Santamaria, 2018). Por ello, una vez realizado la determinación de desequilibrio energético (enfermedad), la aplicación de técnicas como agujas (acupuntura), el uso de **hierbas medicinales** y otros tratamientos como la moxibustión, las tazas chinas y dietas, pretenden equilibrar el *Qi* del organismo, lo que reequilibra el *Yin* y el *Yang* y devuelve la salud al paciente (Monjarás, 2014).

Parte de los remedios medicinales escritos según la MTCh tienen diferentes propiedades, las cuales están determinadas por el *Qi* (naturaleza o energía) y a su sabor (Sol, 2017). Estas propiedades están ligadas a la teoría de los cinco elementos, teoría complementaria a la del *Yin* y *Yang*, se basa en la idea de que todos los fenómenos del universo son el resultado del movimiento y mutación de cinco categorías o movilizaciones de energía: madera, fuego, tierra, metal y agua, también conocidas como las cinco fases (Coba, 2012), estas cinco fases están organizadas con características físicas o visibles en el cuerpo humano, tal y como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1. Relación de los cinco fenómenos con el cuerpo humano.

	<i>MADERA</i>	<i>FUEGO</i>	<i>TIERRA</i>	<i>METAL</i>	<i>AGUA</i>
<i>Órgano</i>	Hígado	Corazón	Bazo	pulmón	Riñón
<i>Entraña</i>	Vesícula biliar	Intestino delgado	Estómago	Intestino grueso	Vejiga
<i>Forma corporal</i>	Tendones	Vasos sanguíneos	Carnes	Piel y pelos	Huesos
<i>Manifestación</i>	Uñas	Cara	Labios	Pelos	Cabellos

<i>Líquido</i>	Lagrimas	Sudor	Saliva fina	Mucosidad nasal	Saliva espesa
<i>Territorio</i>	Flancos	Punta de corazón	de Abdomen	Tórax	Lumbares
<i>Sentido</i>	Vista	Habla	Gusto	Olfato	Oído
<i>Emoción</i>	Cólera	Alegría	Preocupación	Ansiedad	Miedo
<i>Sabor</i>	Ácido	Amargo	Dulce	Picante	Salado
<i>Olor</i>	Fétido	Tostado	Perfumado	Agrio	Podrido
<i>Color</i>	Verde azulado	Rojo	Amarillo	Blanco	Negro

Fuente: (Maciocia, 1989).

Cada elemento posee cualidades que están descritas por diversas dinastías, como en la cita a Shang Shu: “los cinco elementos son agua, fuego, madera, metal y tierra. El agua desciende y humidifica, el fuego llamea, la madera puede ser doblada y enderezada, el metal puede moldearse y endurecerse, la tierra permite la siembra, el crecimiento y la cosecha. Lo que humedece y desciende es salado, lo que arde y eleva es amargo, lo que puede ser doblado y enderezado es ácido, lo que puede ser moldeado y endurecido es picante, lo que permite sembrar y recolectar es dulce...” (Maciocia, 1989).

1.2 EL SABOR EN MEDICINA TRADICIONAL CHINA

La noción del sabor se explica por la combinación de dos elementos diferentes. Por una parte, el concepto de sabor propiamente dicho en su aceptación más amplia. Por la otra, hay que tener en cuenta la acción de los remedios medicinales. Así cuando se constaba que cierto remedio tenía uno u otro efecto, se decía que este tenía el sabor correspondiente a dicha acción. En la actualidad el sabor es el resultado de ambos conceptos y determina el tipo de acción terapéutica que incorpora cada remedio. Por todo ello, se ha podido constatar que remedios de sabores diferentes actúan de manera diferente, y que remedios de sabores idénticos actúan de forma similar (Sol, 2017).

Conforme a este concepto los cinco sabores son: picante, agrio, amargo, dulce y salado. Es importante aclarar que el término “sabor” se refiere a la naturaleza energética y curativa de un alimento o planta, es decir, que tiene naturaleza y cualidades propias según la filosofía las cuales se enuncian en la tabla 2, en el término sabor se debe incluir la afinidad con meridianos específicos de energía, es decir canales y colaterales, y con sistemas de órganos y vísceras; no necesariamente se refiere al sabor tal y como se entiende en Occidente (Maciocia, 1989).

Tabla 2. Clasificación de los Sabores según la MTCh.

SABOR	NATURALEZA	CUALIDADES PRINCIPALES	EFFECTOS TERAPEUTICOS	EJEMPLO DE PLANTA REPORTADA
Ácido	Yin	Movimientos: centrípeto y descendente Acción astringente(retienes)	Genera líquidos y Yin, controla la sudoración y la diarrea.	Limón(Miralies García & Campos Vilarderbó, 2012)
Amargo	Yin	Movimientos: centrípeto y descendente Purga y drena, elimina obstrucciones y seca.	Aclara el calor, calma y fortalece, aclara la humedad-Calor y somete el Qi rebelde.	Diente de León(Miralies García & Campos Vilarderbó, 2012)
Picante	Yang	Movimientos: Ascendente y centrifugo. Difunde, moviliza, humedece y nutre.	Eliminar factores patógenos.	Canela(Miralies García & Campos Vilarderbó, 2012)
Dulce	Yang	Movimientos: Ascendentes y centrifugo Suplementa, estimula, armoniza, modera y relaja.	Tonificar la insuficiencia y aliviar el dolor.	Manzanilla(Miralies García & Campos Vilarderbó, 2012)
Salado	Yin	Movimientos: centrípeto y descendente Acción precipitante, ablandamiento.	Suaviza la dureza y se utiliza para tratar el estreñimiento y la hinchazón.	Concha (Miralies García & Campos Vilarderbó, 2012)

(Maciocia, 1989; Sol, 2017)

Cada alimento y planta, ya sea medicinal o no, se clasifica por tener uno de esos sabores, sin embargo, **no está siempre relacionado a su sabor real**, por ejemplo, el cordero está clasificada como amargo, lo mismo que la

manzana. Esto quiere decir, que el sabor es más una cualidad intrínseca que su sabor real, aunque en la mayoría de los casos, ambos coinciden (Maciocia, 1989).

Sin embargo, el sabor no es solo una cualidad que se busque conforme a las cualidades curativas de un tratamiento, sino que también es un síntoma de un trastorno que afecta al paciente, por lo que es considerado dentro del método diagnóstico.

1.2.1 EL SABOR COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

La relación que existe entre los sabores y los 5 elementos constituye un aspecto relativamente menor del diagnóstico chino, esto se presenta dado que existen signos y síntomas relacionados con el sabor, esto en relación a la patología, ya que en casos de la percepción del sabor ácido este acompaña con frecuencia a los desequilibrios del Hígado, un sabor amargo, es parte de un cuadro de fuego en Corazón, el sabor dulce indica a menudo una insuficiencia en Bazo, el sabor picante acompaña a los desequilibrios en Pulmón; y el sabor salado esta ocasionalmente ligado a una insuficiencia de Riñón.

Por otro lado, la percepción tiene ciertas limitaciones, por ejemplo, el sabor ácido se presenta con más frecuencia en los desequilibrios del Estómago, un sabor ácido es un indicativo de fuego en Hígado, y el sabor dulce puede deberse a una acumulación de Humedad (Maciocia, 1989). Por lo que cabe mencionar que la percepción sin un consumo de alimento es un indicativo del desequilibrio que está afectando a alguno de los órganos y viseras.

De igual manera, tomando en cuenta el “Eje espiritual” de los sabores dentro de la terapéutica se menciona que: “el ácido va al Hígado, el amargo, va al Corazón, el dulce va al Bazo, el picante al Pulmón y el salado al Riñón... Si el Hígado enferma, no se deberá comer alimentos picantes, si el Corazón está enfermo no se deberá comer alimentos salados, si el Bazo enferma no se debe comer alimentos ácidos, si el Riñón está enfermo no se deberán consumir alimentos dulces, y al enfermar el Pulmón se deberán evitar los alimentos amargos...”, Esto quiere decir, que si un órgano enferma, se deberá evitar el sabor que corresponda al elemento que lo controla en el ciclo de control (Maciocia, 1989).

En la figura 1 se esquematiza la primera concepción de los 5 fenómenos y su representación en la tierra, por otro lado en la figura 2 se muestra la relación que existe según la teoría de los 5 fenómenos y la relación que guarda cada una con sus características como viseras, órganos y en especial el sabor correspondiente a cada fenómeno.

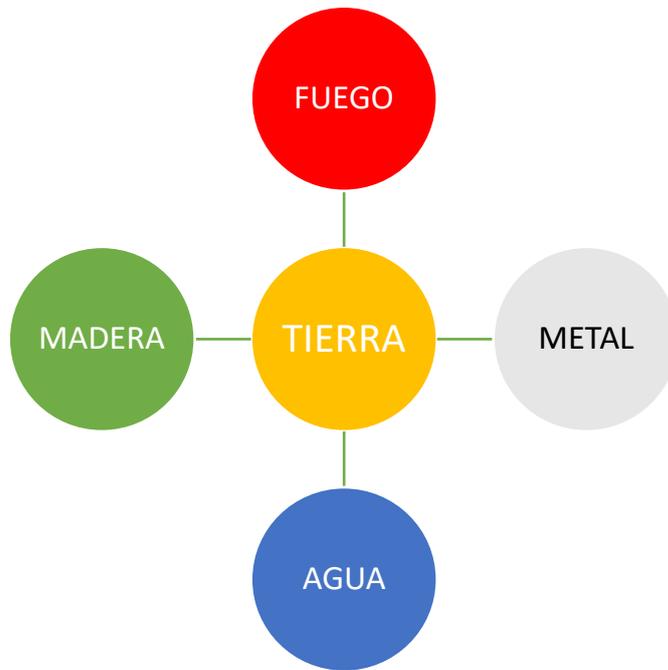


Figura 1. Representación de los 5 fenómenos original de la MTCh.

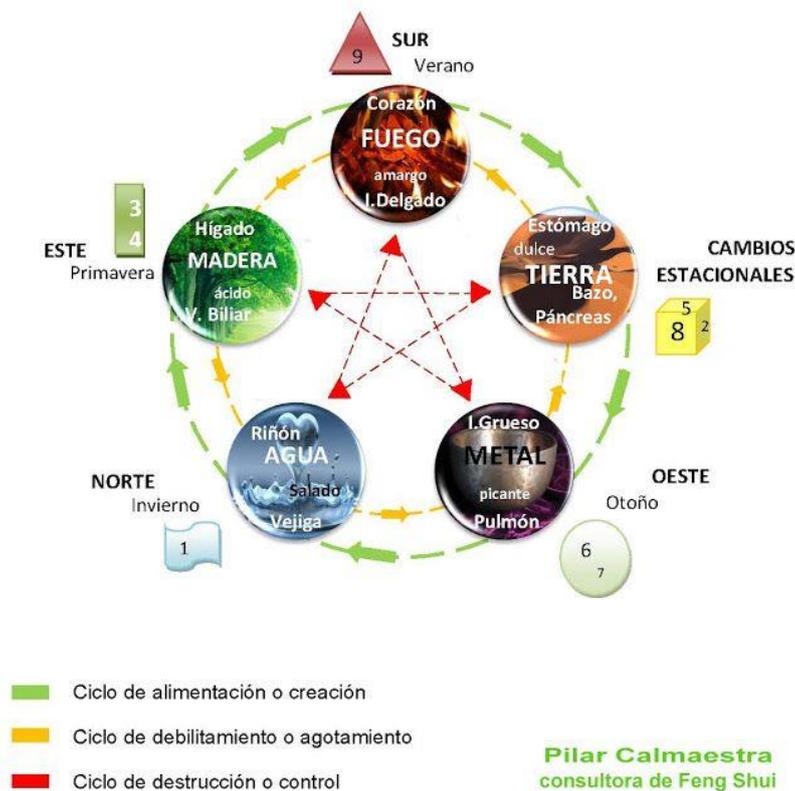


Figura 2 Ciclos de los 5 elementos en MTCh (Maciocia, 1989).

1.2.2 SABOR DULCE EN MTCh

De acuerdo con lo descrito en la medicina china el *Artemisia annua* descrito por Tu You You (C. Liu, 2017), se considera una planta con características dulces, por lo que es necesario definir desde la MTCh las características de este sabor.

El sabor dulce se caracteriza por ser suave. Con ellas se logra la revivificación del organismo y, en particular, se trabaja la parte superior del cuerpo, es decir, las emociones o el cuerpo emocional. Las hierbas dulces tratan síntomas como depresión, tristeza, melancolía, angustia y enojo, y ayudan a tranquilizar a quien los padece (Méndez-Hernández et al., 2009).

Como parte de la terapéutica, hay que regular el consumo de los sabores, en el caso del sabor dulce este va a los músculos y tomado en cantidad excesiva, puede provocar una debilidad muscular (Maciocia, 1989).

Dentro de la Medicina Tradicional Mexicana (MTMx) y la MTCh, existe una cantidad de referencia a que las plantas tienen un sabor característico tal y como se muestra en la tabla 3.

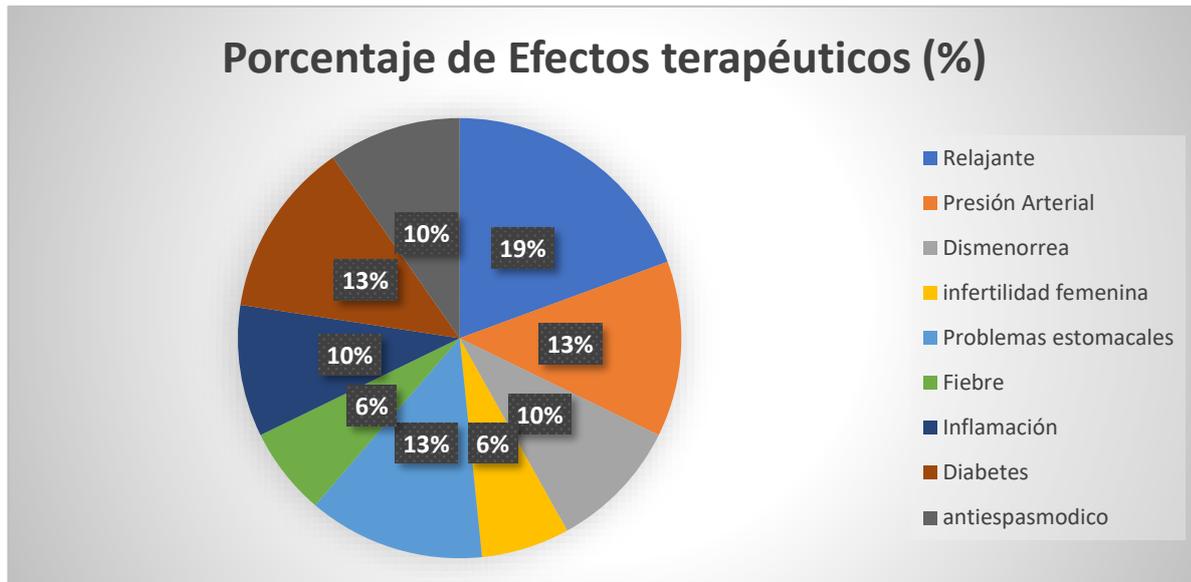
Tabla 3. Plantas de Sabor dulce y sus efectos.

Planta	Sabor	Medicina de Referencia	Principal uso terapéutico	Referencias
Flor de manita - <i>Chiranthodendron pentadactylon</i> Larr	Dulce	MTCh	Relajante, regula la presión arterial, cefalea.	(Hernández Umaña, 2018)
Garañona, Cola de borrego, Calzón de Indio - <i>Castilleja tenuiflora</i> Benth. -	Dulce e insípida	MTCh	Leucorrea, dismenorrea, infertilidad femenina.	(Hernández Umaña, 2018)
Hojas de Guayabo - <i>Psidium guajava</i> L.	Dulce	MTCh	disentería, antiparasitario, acné.	(Hern & Uma, 2018)
Jarilla - <i>Barkleyanthus salicifolius</i> (HBK.) H. Robinson and Brettel (Sin., <i>Senecio salignus</i> DC).	Picante, dulce, amargo.	MTCh	Fiebre, reumatismo, distensión abdominal, infertilidad femenina, diurético, diaforético.	(Hern & Uma, 2018)
Manzanilla - <i>Matricaria</i>	Amargo, dulce	MTCh/MTMx	Sedante, antiespasmódico,	(Hern & Uma, 2018),(Guzmán-

<i>chamomilla</i> L., <i>Matricaria recutita</i> L. <i>Chamaemelum nobile</i>			diarrea, insomnio, vasodilatadora, antihiperglucémico cicatrizante, fiebre, inflamación, desordenes menstruales.	Maldonado et al., 2017; Méndez-Hernández et al., 2009)(Rzedowski & Calderón de Rzedowski, 1997; Sebai et al., 2014)
Valeriana <i>Valeriana ceratophylla</i> H BK.	-	Dulce, amargo MTCh	Relajante, insomnio.	(Hern & Uma, 2018)
<i>Ajo Allium sativum</i> L.		Dulce, picante MTCh/MTMx	Cardio protector, reduce la presión arterial, colesterol, vasodilatador, problemas estomacales, expectorante, diurético, antipirético.	(Méndez-Hernández et al., 2009)
Toronjil <i>Agastache mexicana</i>		Dulce MTMx	antiespasmódico, cólicos, dolores reumáticos, nervios.	(Méndez-Hernández et al., 2009)
Hierbabuena <i>Mentha spicata</i>		Dulce, picante. MTMx/MTCh	Sedante, diarrea, vomito, inflamación, desordenes gastrointestinales.	(Méndez-Hernández et al., 2009),(Guzmán-Maldonado et al., 2017)(Arumugam et al., 2008; Nanekarani et al., 2012)
Stevia <i>Stevia rebaudiana</i>		Dulce MTMx	Reduce los niveles de Glucosa en sangre, antitumoral, vasodilatación sistémica y renal,	(Guzmán-Maldonado et al., 2017; Melis, 1995, 1999) (Jayaraman et al.,

causando
hipotensión,
diuresis,
anticonceptivo en
ratas.

2008; Shivanna et
al., 2013)



Las principales características del sabor dulce reportadas tanto en MTCh como en MTMx se presentan en la figura 3, lo cual nos muestra que las plantas que se consideran bajo este sabor a nivel sensorial poseen cualidades terapéuticas tales como efecto relajante, la regulación de la presión arterial o actividad cardiaca, problemas estomacales (diarrea), la actividad antiespasmódica, dismenorrea, inflamación y diabetes son característicos del sabor.

Si bien existen puntos en común dentro de ambas Medicinas, tenemos que tomar en cuenta que su cosmovisión es diferente, por lo cual, es importante mencionar las características de la MTMx.

1.3 MEDICINA TRADICIONAL MEXICANA

Partimos así de que la medicina tradicional es parte de ese saber que le ha permitido a la humanidad sobrevivir, enfrentar lo que desde siempre ha amenazado la integridad física, emocional y espiritual del ser humano: el infortunio, la enfermedad y la muerte. Todos los pueblos que han habitado la tierra poseen una peculiar visión de estos sucesos, la cual se expresa en un discurso que explica su origen, devela sus causas y, sobre todo, revela cómo puede el individuo hacerles frente (Fagetti, 2011).

Entre las culturas que se asentaron en México, los mayas presentan una cosmovisión que lleva de lo universal

Figura 3. Efectos terapéuticos de las plantas dulces.

al cuerpo

humano, los mayas percibían la tierra con cuatro orientaciones, reinadas cada una por una deidad. Los cuatro puntos y el centro se relacionaban con los colores de acuerdo con el mito de la creación (figura 4), en donde se logra apreciar una similitud con la primera representación de la MTCh.

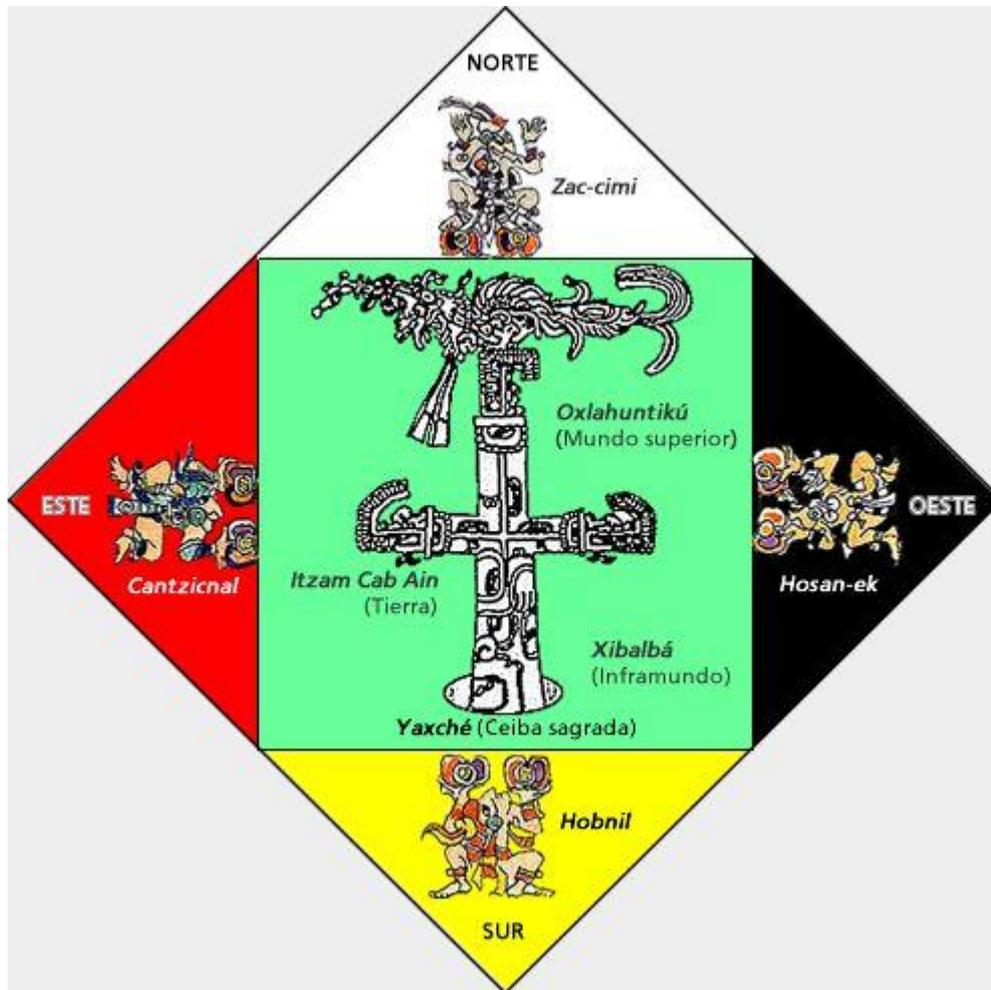


Figura 4. Relación entre el Árbol sagrado y el humano de la cultura maya (Churampi-Ramírez, 2017).

Cada uno de los dioses cardinales aportaba influencias benéficas y maléficas a la Tierra, de acuerdo con el tiempo cíclico o repetitivo indígena y sus designios. Esta base cardinal está presente, entre otros varios aspectos de la cultura maya, en la selección de las **plantas medicinales**, principalmente las que se encuentran o crecen al Oriente, región de salida del sol. Posiblemente en referencia al este de donde se ubica el terapeuta, o la persona que requiere curar sus males (De Lizardi Parra & Rojas Alba, 2012).

La tolerancia hacia las prácticas terapéuticas llevadas a cabo por quienes fueron despectivamente nombrados “curanderos” se circunscribía a métodos curativos empíricos, como el empleo, por ejemplo, de **hierbas medicinales**, mientras que se sancionaban y perseguían aquellas prácticas fundadas en actos mágicos, considerados desde el principio como prueba fehaciente de idolatría y superstición. Estos utilizaban diferentes métodos que se remiten a una etiología diversa. Por un lado, se registran aquellos que se consideran “naturales”

porque son causados por un accidente, una caída, el exceso de frío o calor, por emociones como el enojo, la ira, la tristeza, la envidia; por contacto con alguien cargado de una **energía** dañina; todo ello implica el **desacomodo** o el mal funcionamiento de un órgano, la circulación de fluidos nocivos y dolor en alguna parte del cuerpo. Son tratados por medio de masajes, “sobadas”, baños de hierbas, la aplicación de ventosas, supositorios, purgas, o con el suministro de infusiones de plantas medicinales o algunos preparados de origen mineral y animal. Sus especialistas son sobadores, yerberos, hueseros, pero, también las parteras y los curanderos en general conocen y tratan este tipo de malestares que se conocen como bilis o latido, caída de mollera, cuajo, empacho, entre otros, todos estos considerados como enfermedades de filiación cultural (De Lizardi Parra & Rojas Alba, 2012).

El uso de la herbolaría por parte de los médicos tradicionales está bien definido en los procesos que siguen las plantas medicinales para su uso, ya que posee un profundo conocimiento de las propiedades de cada planta; distingue perfectamente una planta benéfica de una dañina y su naturaleza, es decir, una planta fría de una caliente, o si es afín a la enfermedad por medio del sabor. Reconoce las características anatómicas del vegetal y las partes de uso medicinal, tales como el uso de hojas, raíces, frutos, cortezas, etc. Por otro lado, domina todos los aspectos relacionados con las colectas, y con la conservación y preparación de los medicamentos herbolarios, ya que tiene un amplio saber acerca de la distribución y ciclo de vida de las especies; conoce épocas, horarios, sitios y condiciones de colecta más apropiados; sabe cuáles de estas especies han de ser usadas frescas, y cuáles conservan sus propiedades medicinales, sometiéndolas a técnicas de conservación convenientes para que el material herbolario mantenga su mayor potencial. En el terreno terapéutico, conoce la dosis y vía de administración, así como las contraindicaciones y efectos secundarios no deseados, es decir, su toxicidad (De Lizardi Parra & Rojas Alba, 2012).

Es por eso por lo que la misma naturaleza le proporciona todo lo necesario: plantas olorosas como la ruda, el **estafiate**, la albahaca; huevos de gallina de rancho, pero especialmente, de guajolota y de pato; la piedra alumbre y chiles, además de canela, nuez moscada, azúcar. Todo tiene la propiedad de retirar el mal, sacar el aire, neutralizar la maldad o, especialmente algunas plantas, ir en busca del espíritu extraviado de la persona y regresarlo al lugar donde pertenece, es decir, las plantas silvestres son enviadas para la curación (De Lizardi Parra & Rojas Alba, 2012).

Las características que describe la MTMx se transmite de generación en generación, en algunas veces guardado como un secreto, por lo que en algunas de las ocasiones no se sabe que características tienen ciertos rituales, sin embargo, existen registros del uso de plantas, destacando el Códice de la Cruz-Badiano el cual ofrece una vista hacia las plantas medicinales y sus propiedades.

1.3.1 Códice de la Cruz-Badiano

Sabemos entonces que México posee una rica tradición en el empleo de las plantas medicinales entre sus varias prácticas curativas populares. El primer libro de herbolaria medicinal azteca y una de las más

importantes fuentes bibliográficas históricas en América en medicina, lleva por nombre “**Libro de las yerbas medicinales de los indios**”, que se conociera cuatro siglos después como Códice Badiano (Códice De la Cruz-Badiano), es una obra en la que se describen más de 150 plantas nativas de México y donde se constata su uso medicinal (Salgado-Garciglia et al., 2012).

Es por ello una de las mayores riquezas que tiene nuestro país es la herbolaria medicinal, y de ello se dieron cuenta de inmediato los conquistadores españoles desde su llegada al Valle del Anáhuac el año de 1519. Incluso, muchos españoles de beneficiaron de ella y de la experiencia de los médicos indígenas, como lo cuenta Motolinía en sus Memoriales o libro de las cosas de la Nueva España y de los naturales de ella. En sus propias palabras, los naturales:

“tienen sus médicos [...] experimentados, que saben aplicar muchas yerbas y medicinas que para ellos basta, y hay algunos de ellos de tanta experiencia, que muchas enfermedades viejas y graves, que han padecido españoles largos días sin hallar remedio, estos indios las han sanado” (M. Fernández, 2020).

El Códice está organizado por capítulos y comienza con las afecciones de la cabeza, los ojos, los oídos, la nariz, los dientes y las mejillas; sigue con el pecho y el estómago, y continúa con las rodillas y los pies; termina con los capítulos del “remedio contra el miedo o poquedad de ánimo”, “Algunas señales de la cercanía de la muerte”, “Mente de abdera” y, por último, “Vejados por el torbellino o el ventarrón”. Las enfermedades tratadas en el herbario están nombradas en latín, de acuerdo con la tradición de los herbarios medievales y de la época moderna europea, dando características de las plantas utilizadas desde la colecta, la época de recolección y en algunos casos colores, olores y sabores (Afanador Llach, 2011).

Algunas de estas plantas son utilizadas de manera contraria a la etiología que percibe el medico tradicional mediante una dicotomía entre agente causal y tratamiento.

1.3.2 DICOTOMÍA

En varias de las descripciones de enfermedades y remedios el herbario hace referencia al binario caliente-frío en función de la naturaleza de las plantas.

La dicotomía caliente-frío se halla estrechamente relacionada con el *tonalli*. Este es para los nahuas la fuerza que da vitalidad, calor y coraje, y que permite el crecimiento. Su interés en el *tonalli* como temperatura sugiere que antes de la llegada de los españoles al Nuevo Mundo los pueblos indígenas nahuas habían observado los efectos de los cambios en el calor del cuerpo, y habían intentado balancear el fuego interno con ceremonias; probablemente, con comida, acciones rituales y hierbas medicinales. La existencia de tres fluidos vitales que se distribuían en la cabeza (*tonalli*), el corazón (*teyolia*) y el hígado (*ihiyotl*) era central en la cosmología nahua. Estos eran centros animísticos que hacían posible la existencia humana. Los nahuas tenían una visión del cuerpo que tendía a comparar los diferentes órdenes taxonómicos y a homologar procesos sociales y naturales.

El herbario hacía eco de tal comprensión del cuerpo humano; de ahí su interés en brindar varios ejemplos del binario caliente-frío. En el folio 18 v., “Calor de la garganta”, aparece un remedio que se describe a continuación: “refrescan el calor de la garganta las hojas de *teamoxtli* —musgo de la piedra—, *tlahnextli* —planta reluciente—, molida en agua juntamente con el tallo de la juincia llamada *tolpatlactli*”. Millie Gimmel da varios ejemplos de remedios para ajustar el *tonalli* y otras fuerzas vitales. Por ejemplo, argumenta que en el folio 44 r. se presenta el tratamiento del calor excesivo y que este calor no era el entendido por los españoles, sino que era el calor del *tonalli* conocido por los mexicas (“Hacia” 279). De esta forma, a la luz del debate sobre los orígenes de la teoría humoral, no es posible atribuir a la cultura europea o a la nahua la autoría del binario caliente-frío en el herbario.

Los nombres describen las propiedades y los usos medicinales; las características descriptivas, como el ecosistema en el que crece la planta, el color de la planta y el color de la tierra; las características morfológicas, como **el olor**, **el sabor**, los efectos que causan las plantas, su relación con ciertos animales o su relación con algún elemento sagrado o deidad. La función descriptiva del náhuatl en el código es posible gracias a un proceso de hibridación, aquel por el cual el náhuatl se convierte en lenguaje alfabético. En los casos en los cuales la ecología de la planta no se especifica en el nombre en náhuatl o en la ilustración —, por ejemplo, en “Medicina con que se mitiga el dolor de garganta”, en el folio 19 r.— los autores aclaran dentro del texto en latín el tipo de terreno en el que se encuentra esta planta:

“Se adormece el dolor de garganta, si se mete el dedo a la boca y se aplica con él, sobando suavemente la parte enferma, el jugo de las hierbitas tlanexti y teoiztaquilitl, que se crían en lugares pedregosos, que se ha molido antes con piedra pómez y tierra blanca y se han mixturado con miel. (La Cruz, Libellus 31)” (Afanador Llach, 2011).

Todo este conocimiento en cuanto a lo que engloba el uso de las plantas medicinales, se ve reflejado en su uso mediante las técnicas de la MTMx por parte de la población que recurre a ellas por la recomendación de los familiares más viejos, sin embargo, tras la popularidad de la acupuntura y MTCh, su uso ha sido cambiado en algunos aspectos, e incluso la introducción de especies que no son originarias de nuestro país.

1.4 USO DE LA MEDICINA HERBOLARIA CHINA EN MÉXICO

Retomando, el uso de plantas medicinales en México se remonta desde las épocas más antigua, todas las culturas prehispánicas utilizaron remedios para aliviar malestares, basado fundamentalmente en el uso de las plantas medicinales, mucha de esta información se basa en un conocimiento empírico, y al igual que en la MTCh, está ligada íntimamente a la naturaleza y al conocimiento del entorno. Actualmente en nuestro país más del 80 % de la población mexicana utiliza las plantas como complemento o tratamiento en padecimientos (INPI, 2018), de ahí radica la importancia de que nuestra población continúe en la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de padecimientos primarios, por ello, el uso complementario de la herbolaria tradicional China ha incrementado su interés dentro de nuestra población.

Por esta razón, desde hace tiempo, han surgido instituciones que se han interesado en la implementación de la MTCh en México, ejemplo de ello es el Instituto de MTCh, El Instituto Politécnico Nacional, La Universidad Nacional Autónoma de México, La Universidad de Chapingo, la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, entre muchas otras que han implementado e investigado el uso de técnicas de la MTCh para el bienestar de la población mexicana.

La MTCh contempla técnicas como acupuntura, moxibustión, masajes, dieta y por supuesto herbolaria china en la que se utilizan infusiones, extractos, tinturas y comprimidos para aliviar las enfermedades. El repertorio de herbolaria chino es una de las fuentes más amplias (contiene más de 7.000 especies de plantas medicinales) y mejor documentadas que existe; además, goza de un uso e investigación continuo. En relación con esto, China, Japón y Corea cuentan con una permanente investigación química y farmacéutica de los productos herbarios usados por la población y una constante evaluación clínica, como las llevadas a cabo en el hospital de Beijing en China. Sin embargo, sin dejar de reconocer la necesidad de contar con una permanente investigación química y farmacológica de los productos herbarios usados por la población o recomendados por los acupuntadores, se optó por realizar, como primer paso para seleccionar los recursos vegetales que deberían investigarse, la evaluación clínica; es decir, se invirtió el método de investigación: primero se confirmó la utilización terapéutica del extracto o tisana de uso popular y, a partir de la información clínica obtenida, se desarrolló el nuevo medicamento con estudios clínicos y farmacológicos complementarios. El desarrollo de medicamentos bajo la estrategia oriental no se ha limitado a la utilización de principios activos obtenidos de la planta cuyo uso en la medicina tradicional estaba bien documentado, sino que también incluye la valoración de plantas en uso por la población actual. Esto ha dado como resultado el reconocimiento de plantas medicinales como *Ligusticum chuanxiong*, eficaz en el tratamiento de la angina de pecho; *Crataegus oxycantha*, para accidentes cerebrovasculares; *Angelica sinensis*, útil en el tratamiento de las hepatitis; *Rhizoma cynanchi stauntonii*, que posee acción antiinflamatoria, expectorante y antitusígena útil en las bronquitis crónicas; *Xiang shi qing jie*, de acción antibiótica; *Qingyangshen*, contra la epilepsia mal controlada, entre muchas otras plantas que aún se continúan investigando (López- Luengo 2003).

Por otra parte, en México la herbolaria china se limita a la exportación de algunas de estas plantas, al cultivo nativo o a la sustitución de ellas con plantas de nuestro acervo, lo cual también es limitado debido a que son mínimas las especies que se han clasificado y caracterizado de acuerdo con la MTCh. Algunas de estas plantas mexicanas que se han clasificado de acuerdo con su uso en MTCh se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Plantas mexicanas clasificadas en medicina tradicional china

<i>Nombre científico</i>	<i>Nombre de uso común</i>	<i>Propiedades según la MTC</i>	<i>Acciones de acuerdo con la MTC</i>
--------------------------	----------------------------	---------------------------------	---------------------------------------

Chiranthodendron pentadactylon Larr	Flor de manita	Naturaleza: Fría	-Pacífica el espíritu
		Sabor: Dulce	-Equilibra el Hígado
		Tropismo: Corazón, Hígado	-Enfría el Calor del Hígado
Castilleja tenuiflora Benth	Garañona, Cola de borrego, Calzón de Indio	Naturaleza: Fría o Neutra	-Elimina la Humedad mediante la diuresis
		Sabor: Dulce o insípida	-Enfría el factor patógeno Calor
		Tropismo: Riñón, Vejiga, Estómago	-Descongestiona el calentador inferior, permitiendo una mejor función de los órganos que allí se encuentran, y así al mejorar función de Riñón e Hígado, es de utilidad en la función reproductiva.
Psidium guajava L.	Hoja de guayaba	Naturaleza: Neutra (González) / Caliente (Medicina tradicional mexicana)	-Astringente
		Sabor: Dulce	-Regula la dinámica de la Energía del Estómago (favorece el descenso de la Energía del Estómago)
		Tropismo: Intestino grueso, Estómago	-Favorece la transformación de la flema y humores
Matricaria chamomilla L.) - Ye Tue Hua.	Manzanilla	Naturaleza: Fresca	-Dispersa el calor
		Sabor: Amargo, dulce	-Dispersa el exceso de Yang de Hígado
		Tropismo: Bazo, Hígado	

			-Dispersa el viento endógeno
			-Tonifica el Bazo
			-Externamente es analgésica, antiinflamatoria, antiséptica, cicatrizante
Tagetes lucida Cav	Pericón	Naturaleza: Caliente	-Libera la superficie
		Sabor: Picante y dulce	-Regula la dinámica de la Energía
		Tropismo: Corazón, Bazo, Hígado	-Tonifica la Sangre
			-Calienta el interior
			-Tonifica la función del Bazo
			-Pacífica el espíritu
Arctostaphylos pungens HBK	Pingüica	Naturaleza: Fresca o Neutra	-Elimina la Humedad mediante la diuresis
		Sabor: Insípido/ Dulce, amargo	-Dispersa la Energía patógena de la superficie
		Tropismo: Calentador inferior, Pulmón	-Tonifica el Bazo
Clinopodium macrostemum (Moc. & Sessé ex Benth.) Kuntze	Té de Monte	Naturaleza: caliente	-Dolor abdominal, indigestión (por la adecuada función de transformación de los alimentos por parte del Bazo)
		Sabor: picante, dulce	
		Tropismo: Bazo, Riñón, Intestino Delgado, Intestino Grueso	

-Amenorrea y
dismenorrea; lactógeno
(Por el restablecimiento
de la adecuada función
del Bazo en cuanto a
producción de la Sangre)
-En caquexia (Mediante
la adecuada nutrición de
los músculos por parte
del Bazo)
-En enfermedades
crónicas (Dado que hay
resolución de la flema y
Humedad)

(Hernández Umaña, 2018)

Como se puede observar en la tabla anterior el sabor es una de las características que se toman en cuenta para su clasificación, uso y efecto. Sin duda, las plantas de uso tradicional mexicano ofrecen una alternativa en la aplicación de MTCh para los mexicanos y es un conjunto de recursos terapéuticos alternativos que se siguen usando hasta la fecha por la mayoría de los mexicanos (para un tercio de ellos es su principal cura) no solo como un remedio alternativo, sino que actualmente los científicos han estudiado e identificado diversos compuestos a los que se les atribuye un efecto específico y corroborando el beneficio en el uso de plantas medicinales de uso tradicional.

Un ejemplo de estas plantas medicinales es el *Artemisia ludoviciana subsp. mexicana* conocida comúnmente como estáfate.

1.5 *Artemisia ludoviciana subsp. mexicana*

La *Artemisia ludoviciana* conocida comúnmente como estáfate es una especie perenne de hasta 1.5 m de alto, aromática al estrujarse. Tallos varios a muchos a partir de una base rizomatosa, estriados, flocoso-tomentosos, con la edad glabros. Hojas alternas, hasta 15 cm de largo, indivisas y lineares a lanceoladas, elípticas u obovadas, a profundamente divididas, blanco-tomentosas en ambas caras, haz poco pubescente, envés densamente pubescente. Inflorescencia en cabezuelas a menudo péndulas, agrupadas en panículas o racimos foliosos; flores periféricas o liguladas 5 a 12, corolas angostamente cilíndricas; flores del centro o del disco 6 a 15, corolas tubulosas o con la garganta campanulada. Frutos aquenios cilíndricos y glabros (Ortiz-Palacios et al., 2017).

Se empleada comúnmente para el alivio del dolor de estómago, aire, bronquitis, diarrea, empacho, gastritis, mal de ojo, reumatismo, susto, tos, parásitos, regular menstruación, nerviosismo, infección, purgante, problemas renales, tratamiento contra la diabetes, malestares provocados por bilis (desaliento, desgano, falta de hambre, boca seca y amarga, somnolencia, asco, dolor de cabeza y dolor de estómago, dolor de cerebro y espalda, falta de sueño) o problemas estomacales (agruras y gases) (Alvarez-Quiroz et al., 2017; Molina-Mendoza et al., 2012; Ortiz-Palacios et al., 2017), también se usa como anticonceptivo (García Regalado, 2014). Las partes de la planta que son empleados para estos fines son las hojas y tallos con flores.

Estudios recientes sobre esta especie *Artemisia ludoviciana* han demostrado su efecto hipoglucemiantes, anticonceptiva, antiprotozoaria, relajante, etc. (tabla 5) y sus efectos se han atribuido a compuestos como lactonas sesquiterpenos y flavonoides.

Tabla 5. Estudios previos en *Artemisia ludoviciana*.

<i>Principal acción</i>	<i>Artículo</i>	<i>Autor</i>
<i>Relajante de musculo liso en roedores</i>	Relaxant effects of <i>Artemisia ludoviciana</i> on isolated rat smooth muscle tissues	(Estrada-Soto et al., 2012)
<i>Antioxidante</i>	Flavonoids from <i>Artemisia ludoviciana</i> var. <i>Ludoviciana</i>	(Y. Liu & Mabry, 1982)
<i>Hipoglucemico</i>	Hypoglycemic properties of some preparations and compounds from <i>Artemisia ludoviciana</i> Nutt	(Anaya-Eugenio et al., 2014)
<i>Antinociceptivo</i>	Antinociceptive activity of the essential oil from <i>Artemisia ludoviciana</i>	(Anaya-Eugenio et al., 2016)

Las sustancias aisladas en *Artemisia ludoviciana* se han identificado por medio de técnicas cromatográficas, las cuales se muestran en la tabla 6:

Tabla 6. Compuestos reportados en *Artemisia ludoviciana*.

Sustancia reportada	Porcentaje Menciones en el que por se autores presenta
1,3 dimetilbenzeno	

1,8-cineole	3
10-epi-eudesmol	
10norcalamenen-10-one	
14-hidroxy-z-caryophyllene	
1-octen-3-ol	
1-octen-3-yl-acetate	
2-methylbutyl-2-methyl butyrate	2
3-octanone	
acetyl eugenol	
Achillina	
alfa-cadinene	2
alfa-camphulene alcohol	
alfa-castol	
alfa-colacalene	
alfa-copaene	
alfa-cuprenene	
alfa-curcumene	2
alfa-eudesmol	
alfa-guaiene	
alfa-gurjunene	
alfa-himachalene	
alfa-humulene	2
alfa-longipinene	
alfa-murolene	2
alfa-murolol	
alfa-selinene	2
alfa-terpinene	4
alfa-terpinenol	3
alfa-terpynyl acetate	
alfa-thujane	2
allo aromadendrene epoxide	2
alpha-pinene	3
alpha-thujene	4
Arglinina	
Arnefolina	

Armexifolina		
Aromadendrene		
artemisia alcohol		
artemisia ketone	2	
artemisyl acetate		
Artemisinina		
Benzaldehyde		
Benzeacetaldehyde		
beta_phellandrene	3	
beta-bourbonene		
beta-castol		
beta-cedrene epoxide		
beta-copaene		
beta-cubebene	3	
beta-cymen-8-ol		
beta-elemene	2	
beta-eudesmol	2	
beta-ocimene		
beta-pinene	3	
beta-selinene	2	
beta-thujane	2	
Bicyclogermacrene		
Borneol	4	
bornyl acetate	3	
Bornylangelate		
Bourbonene		
cadala-1(10),3,8-triene		
Calacurene		
Camphene	2	
Camphene		
Campholenal		
Camphor	4	
Carvacrol	2	
Carveol	3	
Carvone	2	

caryphylla-4(12),8(13)-dien-5- beta-ol	3
caryphyllene oxide	3
Chamazulene	2
Chavicol	
Chrysanthenone	3
cis-3-hexenyl valerate	
cis-arbusculone	
cis-cadin-4-en-7-ol	
cis-chrysanthenol	
cis-piperitol	
cis-p-mentha-1(7),8-diene-2-ol	3
cis-sabinene hydrate	2
cis-verbenol	2
Copaene	2
cumin aldehyde	2
d-cadinene	2
dehydro-1,8-cineole	
d-elemene	
d-terpineol	
E-beta-caryophyllene	2
E-beta-farnesene	
Elemol	
elemol acetate	
endo-2- methylbicyclo[3,3,1]nonano	
endo-fenchol	
E-nerolidol	3
E-nuciferylbutanoate	
epi-alfa-cadinol	
Estafiatina	
Eucalytol	
Eudesmol	3
Eugenol	3
Eupatilina	

Fenchone	
geranyl propionate	
geranyl-2-methyl butanoate	
Geranylisovalerate	
germacra-4(15),5,10(14)-trien-1-alfa-ol	
Germacrene	3
Helifolenol	
Himachalene	
humalene-1,6-dien-3-ol	
humulane-1,6-dien-3-ol	
iso-3-thujanol	
Isobicyclogermacrenal	
isobornyl acetate	
isobornyl formate	
Isophorone	
Junenol	
lavandolyl acetato	
Lavandolylisobutanoate	
Limonene	2
Linalool	4
ludovicina A	
meranoic acid	
Mesitylene	
Mesitylene	
Muuroleno	2
Myrcene	
Myristicin	2
Myrtenal	2
Myrtenol	3
myrtenyl acetate	
Nerylisovalerate	
Nonanal	
Nopinone	
Ocimene	
Octanol	

o-cymene	
p-cymen-8-ol	
p-cymene	4
Pentadecane	
perillio alcohol	
Pinocarvone	3
Piperitone	
p-menth-2-en-1-ol	2
p-mentha-1(7),8-diene	
Ridentina	
sabina ketone	
Sabine	2
Sabinene	
salvial-4(14)-en-1-one	
Sanfolinatriene	
selin-11-en-4-alfa-ol	
selina-3,11-dien-6-alfa-ol	
Spathulenol	2
syn-anti-antihelifolen-12-al	
terpinen-4-ol	3
terpinene2	
Terpinolene	2
terpinyl acetate	
thu-3-en-10-al	
thuja-2,4(10)-diene	2
Thymol	2
trans chrysanthenyl acetate	2
trans-cadina-1(6),4-diene	
trans-cadina-1,4-diene	
trans-isologifolanone	
trans-linalool oxide	2
trans-muurola-4(14),5-diene	
trans-pinocarveol	3
Transpiperitol	
trans-sabinene hydrate	2

trans-sabinol	
trans-sabinyl acetate	
trans-verbenol	2
Tricyclene	3
Valencene	
Verbenone	2
yomogi alcohol	2
z-bisabolene	
z-caryophyllene	

Fuente:(Baldemir et al., 2018; Collin et al., 2017; Jakupovic et al., 1991; Janačković et al., 2019; Lopes-Lutz et al., 2008; Zavala-Sánchez et al., 2002)

Contándose de esta manera, un total de 182 compuestos aislados, de los cuales alfa-terpinene, alpha-thujene, borneol, camphor, linalool y el p-cymene, son los que más se han reportado, sin embargo, tomando en cuenta la artemisia alcohol, artemisia ketone, artemisyl acetate, artemisinina o la ludovicinina A, son compuestos propios de la *A. ludoviciana* y tienen actividades biológicas (Baldemir et al., 2018; Collin et al., 2017; Jakupovic et al., 1991; Janačković et al., 2019; Lopes-Lutz et al., 2008; Zavala-Sánchez et al., 2002).

Diversos autores han reportado que el thujene se presenta en diversas especies vegetales del género de la *Artemisia*, *Eremophila longifolia*, *Thuja occidentalis l.*, *Boswellia carterii*, *Photinia serrulata*, *Zanthoxylum myriacanthum*, entre otras, en las cuales se han encontrado rendimientos en las dos últimas mencionadas de 5.47% y 4.29% (Baldemir et al., 2018; Dos Santos et al., 2018; Hou et al., 2007; Janačković et al., 2019; Küpeli Akkol et al., 2015; R. Li et al., 2014; X. J. Li et al., 2016; Lopes-Lutz et al., 2008; Sadgrove & Jones, 2013). Mientras tanto el borneol se encuentra en diversas plantas entre las que destacan *Lavandula angustifolia*, *A. argy.*, *A. indica willd.*, *Thymus vulgaris* y *Rosmarinus officinalis*, en los cuales se han destacado sus rendimientos de 22.63%, 12.8%, 6.1- 8.1%, 2.22% y 1-6% respectivamente(Chen et al., 2017; L. F. Fernández et al., 2014; Rai et al., 2020; Rashid et al., 2013; Skalicka-Woźniak et al., 2018).

El alfa-thujene, borneol, camphor y linalool, están presentes en plantas que presentan efectos terapéuticos tales como citotoxicidad en células cancerígenas humanas, antioxidante, antiinflamatorio, analgésicos, antidiarreico, antimicrobiano, antifúngico, anti hipotensivo, antidepresivo, contra la osteoporosis, reumatismo y regulación del sistema inmune (Ai et al., 2019; Chen et al., 2017; Dos Santos et al., 2018; L. F. Fernández et al., 2014; Horváthová et al., 2009; Rai et al., 2020; Skalicka-Woźniak et al., 2018; Waizel et al., 2017; Xu et al., 2014; Zhang et al., 2018). De acuerdo a su actividad, se sabe que el camphor tiene una posible participación en la termotransducción en los canales TRPV, presuntamente debido a su geometría (Herrera et

al., 2008), mientras que el linalool es producido en grandes cantidades en especies como *Pau rosa*, *Macacaporonga* y *Catinga-de-mulata* con rendimientos de 88.6%, 45% y 49.3% respectivamente, presentando actividad anti convulsionante, sedativa y antidepresiva (Dos Santos et al., 2018).

Tomando en cuenta los compuestos con actividad biológica, la artemisinina es uno de los metabolitos que se pueden encontrar en la especie *Artemisia* por lo que cabe resaltarla por su importancia ya que se utiliza como fitofármaco actualmente.

1.5.1 ARTEMISININA

La Artemisinina (fig. 5) descubierto por la profesora Tu You-You en los años 1960's (C. Liu, 2017), dándole el premio nobel de medicina en 2015 (García Lavilla, 2019), así como algunos de sus derivados (figura 6) fueron extraídos de *Artemisia annua* o Ajenjo dulce, sin embargo, está presente en diversas especies de *Artemisia*. El compuesto ha presentado una actividad anticancerígena por medio de la inhibición y contra la proliferación de estas células cancerígenas, al igual que actividad anti alérgica ya que posee efectos sobre la granulación de los mastocitos (C. Liu, 2017), acciones más rápidas en contra de la malaria (Collin et al., 2017; García Lavilla, 2019; Hassan Alin et al., 1996; Kano, 2010; C. Liu, 2017; Prieto et al., 2014), el cual es un problema a nivel mundial, por lo que su producción se ha llegado a dar por medio de *S. cerevisiae* (figuras 5-6) y de forma semisintética (García Lavilla, 2019).

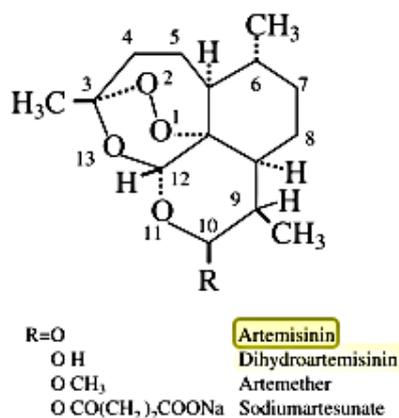


Figura 5. Artemisinina (Kano, 2010).

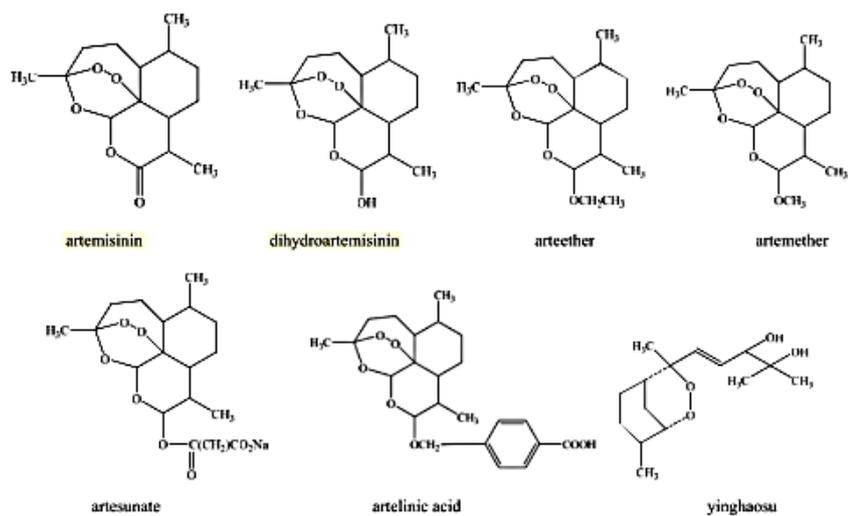


Figure 7 Artemisinin and related compounds

Figura 6. Compuestos relacionados con Artemisinina (C. Liu, 2017).

La extracción a partir de especies vegetales se da por medio de éter a una baja temperatura (C. Liu, 2017), etanol-acetona y por medio de CO₂ (Collin et al., 2017). Estos extractos que contienen Artemisinina y dihidro Artemisinina han sido probados y demostrados ante *Plasmodium faloiparum*, *Sehistosoma*, *Toxoplasma*, *Trichomonas vaginalis*, *Leishmania* y *Giardia intestinalis* (Baldemir et al., 2018), destacando tener como posible vía la intervención en la digestión del parásito causante de la malaria (García Lavilla, 2019). Por lo cual, existen formas comerciales antimaláricas registradas en China, UK y EE.UU. (tabla 7) (C. Liu, 2017; López Luengo, 2003).

Tabla 7. Formas comerciales de Artemisinina.

No.	Active compounds	Formulations	Registered year
1	artemisinin	Chemical raw materials	1986 (China)
2	artemisinin	Tablet	1986 (China)
3	artemisinin	Suppositories	1986 (China)
4	artesunate	Chemical raw materials	1987 (China)
5	sodium artesunate	Injection	1987 (China)
6	dihydroartemisinin	Chemical raw materials	1993 (China)
7	dihydroartemisinin	Tablet	1993 (China)
8	dihydroartemisinin	Injection	1993 (China)
9	dihydroartemisinin	Complex tablet	1997 (China)
10	artemether	Tablet (Coartem)	2009 (USA, FDA)
11	arteether	Injection (Artecef)	2000c (UK, MCA)
12	artesunate	Tablet	2008 (China)

Fuente: (C. Liu, 2017)

Mientras que en la figura 7 se muestra la ruta metabólica que sigue la *A. ludoviciana* para la síntesis de la artemisinina, y en la figura 8 se muestra la síntesis de artemisinina mediante derivados obtenida por *S. cerevisiae*.

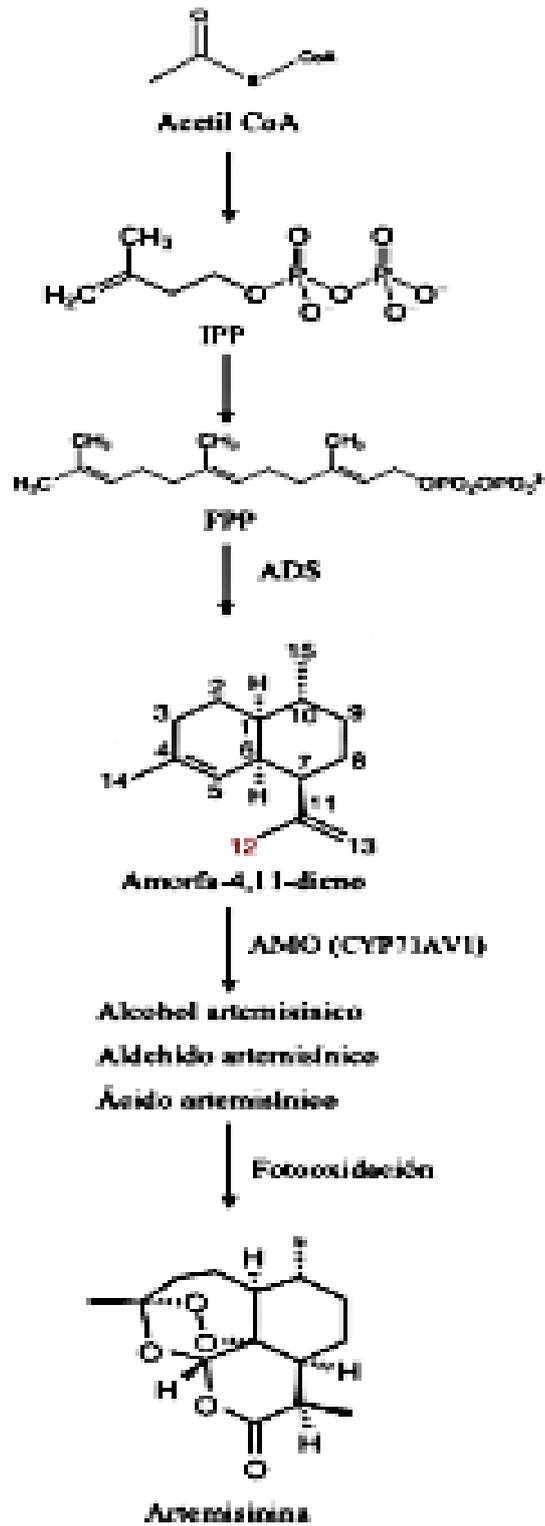


Figura 7. Ruta de síntesis de la Artemisinina

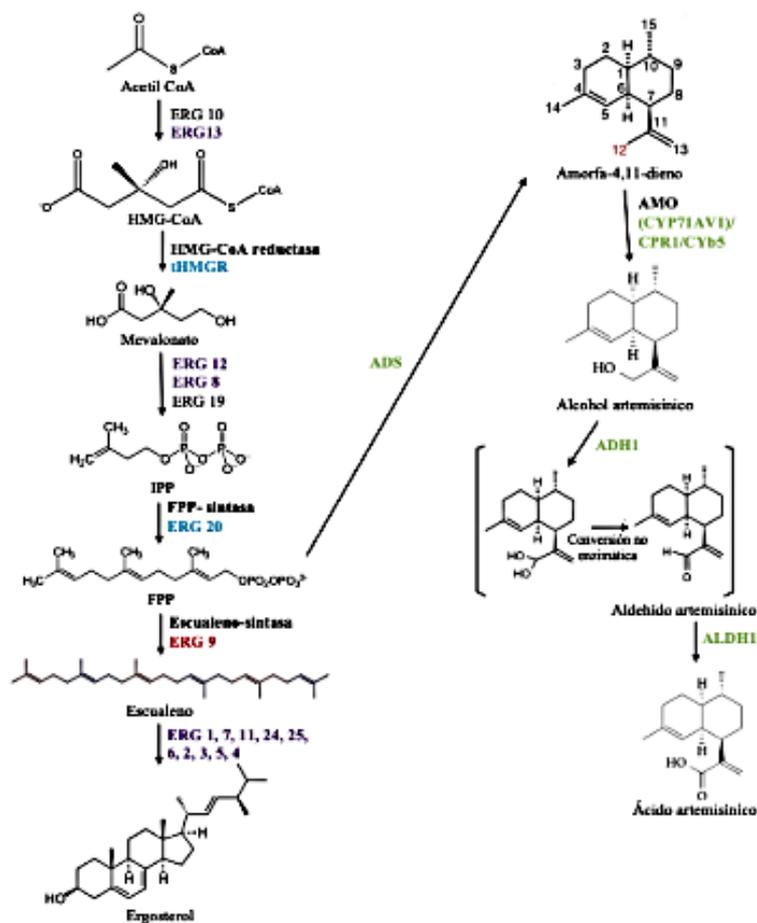


Figura 8. esquema general de la ruta en *S. cerevisiae* para la síntesis de ácido artemisínico. El color azul remarca los genes directamente sobre expresados en la levadura, el color morado los sobre expresados indirectamente por la regulación de *upc2-1*, el rojo los genes reprimidos y en verde los procedentes de *A. annua*.(García Lavilla, 2019).

1.5.1.1 LACTONAS SESQUITERPENICAS

Es necesario comprender que se trata de una lactona sesquiterpenica, que es un grupo de compuestos presentes en plantas de la familia *Asteraceae* (*Compositae*), como algunas plantas hepáticas, mientras algunos pueden tener origen en hongos, estos compuestos presentan un amplio espectro de actividades biológicas, muchas de estas de importancia terapéutica entre las que se destacan el ser antiinflamatorias, antitumorales, citotóxicas, antibacterianas, antimaláricas y neurotóxicas, sin embargo, también pueden llegar a actuar como alérgenos.

Sus principales estructuras se unen a las proteínas en los radicales tioles de las cisteínas siendo así los blancos de interacción, tras esta unión pueden llegar a inhibir funciones apoptóticas ya que reducen la actividad enzimática interrumpiendo así el metabolismo, esto rompe el balance redox intracelular.

Sus principales efectos están ligados a sus grupos funcionales como el exometileno, $O=C-C=CH_2$ de lactonas o ciclopentanosas tienen un papel en la citotoxicidad, mientras que en modelos *in vivo* los anillos α -metileno-

g-lactonas, ciclopentanosas- α B-insaturadas, epoxiciclopentanosas tienen actividades antitumorales (Ruiz-reyes & Suarez, 2015).

En el caso de la artemisinina, esta presenta un anillo endoperoxido, lo que le confiere una actividad anticancerígena y apoptótica, la cual se está estudiando en distintos tipos de cáncer como el de pecho, colateral y de pulmón, y de acuerdo con su actividad con microorganismos patógenos, se sabe que actúa contra *Plasmodium falciparum*, y se pretende que también tenga actividad contra *H. pylori*, mientras que para nuestro estudio es importante saber estas estructuras dado a que lo que nosotros percibimos es una interacción química con los receptores como parte de la recepción sensorial (Martino & Sülsen, 2019).

1.6 EFECTOS DEL SABOR Y ESTÍMULOS SENSORIALES

Tenemos de esta manera que el registro de las sensaciones se inicia a partir de los órganos sensoriales, los cuales se encargan de recibir los estímulos ya sea de carácter físico o químico a los cuales se encuentra sometido el individuo, estos tienen una importancia marcada ya que permite reaccionar ante los factores que determinan la supervivencia, por ejemplo, la satisfacción de necesidades alimentarias, detección de peligros, conservación de actividades vitales, la búsqueda con fines reproductivos, entre otros (Meza Ruiz, 1995).

En cuanto a la recepción del sabor, tenemos que los individuos pueden generar una respuesta de aceptación o rechazo de los alimentos, lo cual puede llevar a un consumo según sus gustos específicos y la propia percepción, dado a la dependencia del individuo, se deben de tomar en cuenta una variedad de parámetros como se muestra en la figura 9 (Sancho Valls et al., 1999).

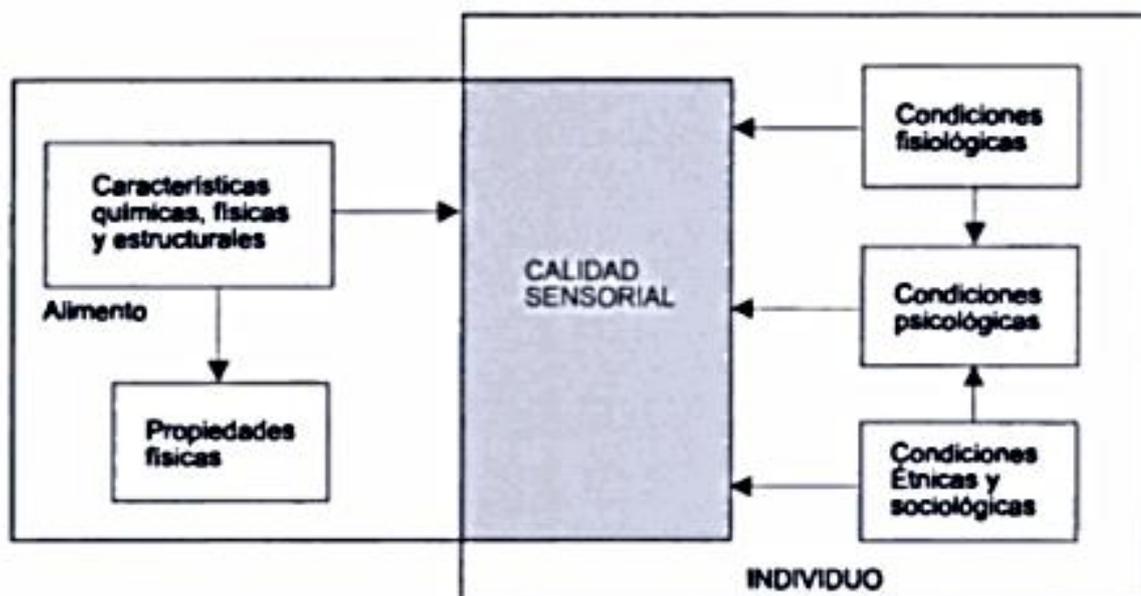


Figura 9. Factores que afectan la percepción sensorial.

Mientras que, de acuerdo con el punto de vista fisiológico, la percepción de un alimento toma en consideración la vista, el gusto, olfato, audición y tacto, como se muestra en la figura 10.

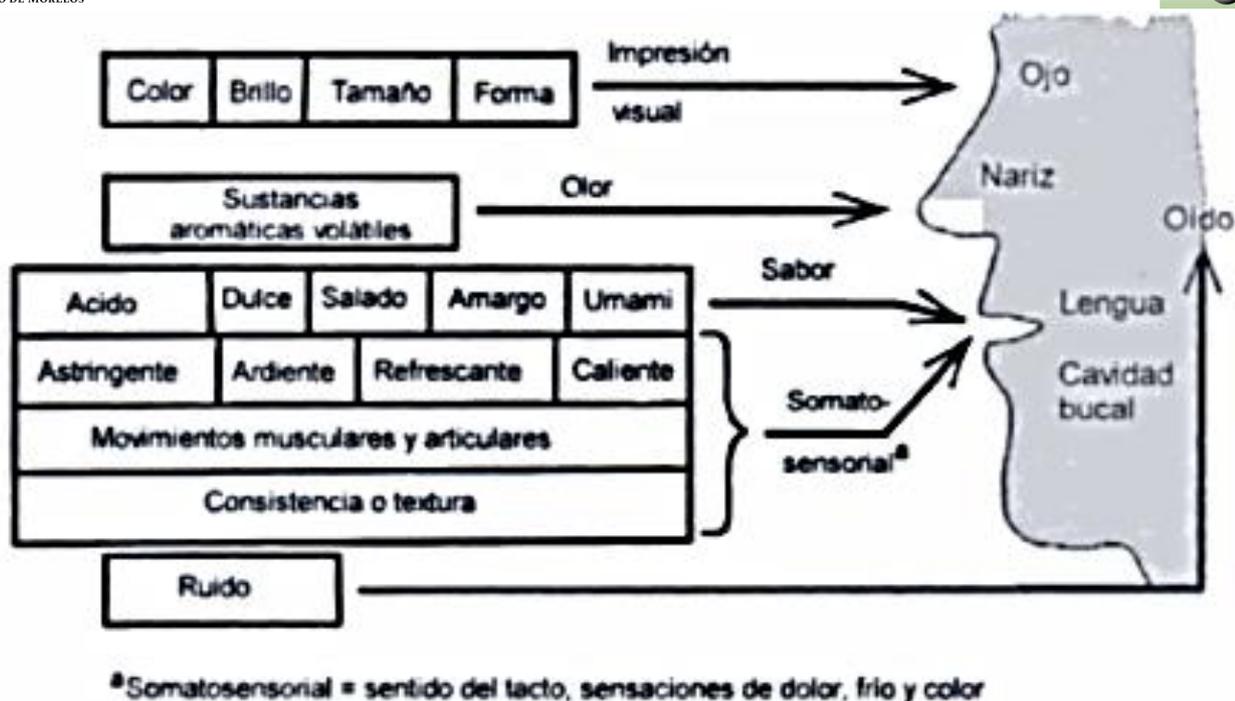


Figura 10. Medios de entrada de los estímulos sensoriales.

1.6.1 DETECCIÓN DEL SABOR

El sentido del gusto en vertebrados refleja la actividad de las neuronas gustativas agrupadas en las papilas gustativas de la lengua. En estas neuronas sensoriales, se acoplan receptores serpentina a la proteína G heterotrimérica gustducina. Las moléculas de gusto dulce son las que se unen a receptores de las papilas gustativas “dulces”(German Ávila et al., 2008).

Cuando se une la molécula, la gustducina se activa gracias al remplazo del GDP unido por GTP, lo que estimula la producción de cAMP por la adenililciclase. El aumento resultante de la [cAMP] activa la PKA, la cual fosforila canales de K⁺ de la membrana plasmática, haciendo que se cierren. El flujo hacia el exterior reducido de K⁺ despolariza la célula. Otras papilas gustativas especializadas en la detección del gusto amargo, agrio o salado utilizan diversas combinaciones de segundo mensajeros y canales iónicos en los mecanismos de transducción(German Ávila et al., 2008).

1.6.2 EL SABOR EN MEDICINA OCCIDENTAL

El sabor es una serie de señalización biológica la cual se encarga de traducir moléculas en respuestas somatosensoriales al activar canales a través de proteínas y mecanismos específicos (figura 11).

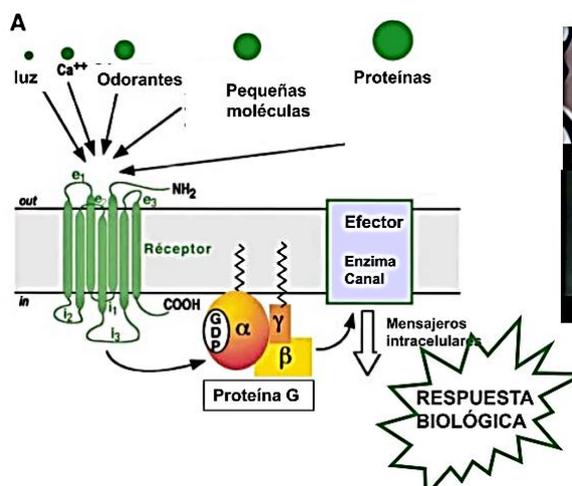
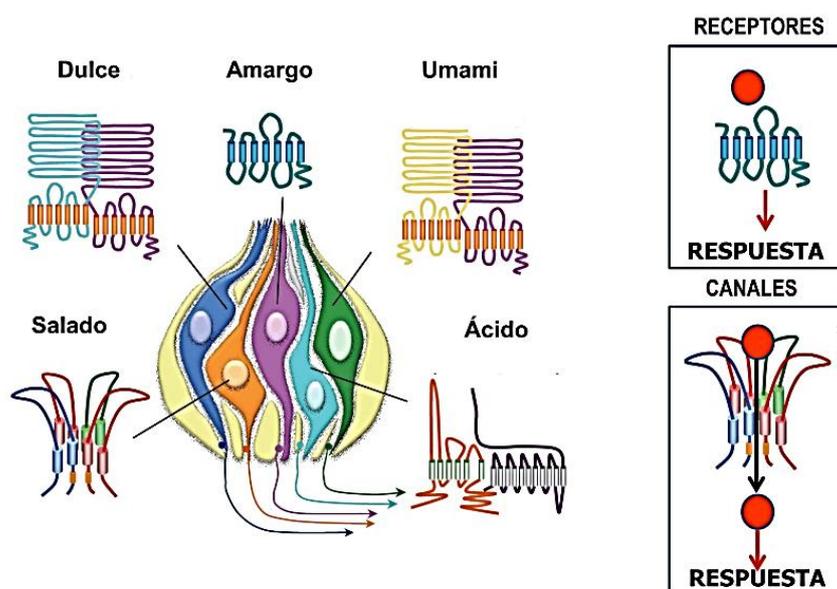


Figura 11. Los receptores GPCR median las respuestas de múltiples señales (Villalb, 2016).

El sabor tiene diferentes respuestas entre sustancias y receptores, los cuales se agrupan en 5 grupos caracterizados por la respuesta somatosensorial (dulce, amargo, salado, ácido y umami) que se despierta en la



papila gustativa como se muestra en la figura 12.

Figura 12. Papilas gustativas y esquema de receptores de sabor (Villalb, 2016).

1.6.2.1 SALADO

El sabor salado se debe a sales ionizadas. Aunque los aniones también contribuyen, los principales responsables del sabor salado son los cationes de dichas sales. Los principales canales implicados son los canales de sodio (Na^+) no voltaje dependiente. También existen canales catiónicos inespecíficos que puede

atravesar el sodio. La mayor concentración extracelular de sodio permitiría la entrada de este a través de estos canales provocando así la despolarización de la membrana celular. (Morales Puebla et al., 2009).

El gusto salado juega un importante rol en la regulación iónica y de la homeostasis. Esta modalidad gustativa es la que presenta mayores interrogantes en cuanto a su receptor y modo de transducción a nivel celular. Si bien el receptor todavía es desconocido, se ha detectado que al administrar amilorida (un diurético retenedor de potasio), se bloquean canales de sodio, disminuyendo la percepción de dicho sabor, diciéndose entonces que son receptores de sodio sensibles a la amilorida (Fuentes et al., 2010; Morales Puebla et al., 2009). Sin embargo, estudios recientes han propuesto una familia de receptores de salado que son insensibles a la amilorida llamado receptor TRPV1t (transient receptor potencial vanilloid 1t), una variante del TRPV1. Al igual que para el gusto ácido, el proceso de transducción de la señal aún no se conoce (Fuentes et al., 2010).

1.6.2.2 ÁCIDO (AGRIO)

El sabor agrio está producido por ácidos. La intensidad de la sensación gustativa depende de la concentración de hidrogeniones (H^+). Cuanto más fuerte sea el ácido mayor es la sensación. Los canales responsables de esta respuesta son canales de potasio voltaje dependientes. El estímulo que producen los hidrogeniones bloquea estos canales con la consiguiente despolarización celular por acúmulo de cargas positivas en su interior (Morales Puebla et al., 2009).

Los alimentos descompuestos a menudo expresan gusto agrio, lo cual nos protege contra la ingestión de estos alimentos. El receptor candidato encargado de esta detección es el PKD2L1 (polycystic kidney disease 2-like 1) y/o PKD1L3 (polycystic kidney disease 1-like 3), los cuales se expresan únicamente en las células tipo III. Otros receptores también han sido propuestos como ASIC (acid sensing ion channel), HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated) y K2P (acid-sensitive two pore domain potassium). El proceso mediante el cual se produce la liberación de serotonina como neurotransmisor es aún desconocido.

El receptor PKD2L1 pertenece a la familia de receptores TRP y se encuentran no solo en las células gustativas, sino también en células cerebrales, siendo más bien un receptor de pH o sensor de protones en el líquido cerebroespinal y ventricular (Fuentes et al., 2010). Algunos mecanismos se muestran en la figura 13.

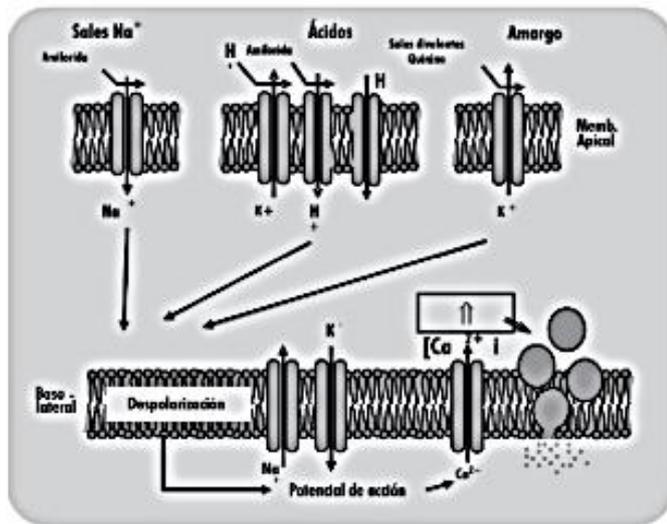


Figura 13. Mecanismo de transducción mediado por canales iónicos. Los sabores salados, mediados por el sodio, el sabor ácido mediado por protones y el sabor amargo activado entre otros por sales divalentes y quinina, activan canales ubicados en la membrana apical

1.6.2.3 DULCE

El sabor dulce está producido en la mayoría de las ocasiones por compuestos orgánicos: azúcares, glicoles, alcoholes, aminas, ésteres y aldehídos entre otros. La transducción de estas señales está mediada por receptores-canales ligados a proteínas G y a la vía del AMPc (adenosín monofosfato cíclico) que tendrá como resultado final la modificación del grado de apertura de canales de potasio con la consiguiente acumulación de cargas positivas intracelulares y la despolarización de la membrana. Otra vía de transducción es la del IP3 (inositol trifosfato) que mediante la movilización de los depósitos intracelulares de calcio induce la liberación del neurotransmisor en la hendidura sináptica con el consiguiente potencial de acción. El IP3, mediante la producción de DAG (diacilglicerol) también puede modificar los canales de potasio (Morales Puebla et al., 2009).

Los animales intrínsecamente captan las sustancias dulces como una de las más básicas y fundamentales fuentes de energía para su metabolismo, además de provocar aceptación, placer y agrado al ingerirlas.

Las sustancias dulces son reconocidas por receptores proteicos acoplados a proteína G de la familia T1R. Estos receptores son heterómeros que pueden ser del tipo T1R2 y T1R3. En algunas células receptoras gustativas para el dulce el receptor T1R3 se presenta solo y en otras asociado con T1R2 (T1R2+T1R3).

Estudios de expresión funcional en células heterólogas, han demostrado que cuando el receptor T1R3 se encuentra solo, responde a algunos compuestos dulces, mientras que el T1R2+T1R3 responde a todos, incluyendo azúcares como la sacarosa (estímulo prototipo), endulzantes artificiales como la sacarina, aminoácidos como glicina, péptidos y proteínas como el L-aspartil-L-fenilalanina (aspartame) y la taumantina

respectivamente. Ésta diferencia está dada porque al estar asociados, existe mayor variabilidad de los dominios transmembrana en el complejo de reconocimiento del receptor (Fuentes et al., 2010).

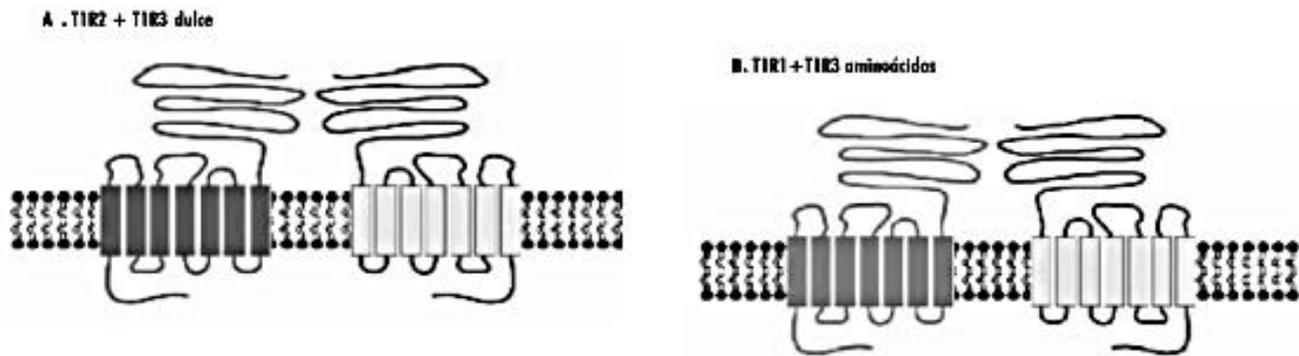
1.6.2.4 AMARGO

El sabor amargo, al igual que el dulce, está producido casi en su totalidad por sustancias orgánicas en vez de agentes químicos. Se piensa que son dos los tipos de sustancias que producen fundamentalmente este sabor, los alcaloides y las sustancias orgánicas de cadena larga que contienen nitrógeno. Se piensa que los receptores implicados en la traducción del estímulo son similares a los del sabor dulce, aunque también se ha sugerido que en la percepción del sabor amargo pueden intervenir canales iónicos y protónicos. El conocimiento acerca de los mecanismos de producción de los sabores dulce y amargo aún no está muy desarrollado, pero se sabe que una sustancia puede cambiar su sabor de dulce a salado con pequeños cambios en la estructura química (Morales et al. 2009).

Los compuestos amargos son detectados por otra familia de receptores gustativos asociados a proteína G, la familia T2R, la cual presenta 25 tipos diferentes en humanos. Estas diferencias están dadas porque la secuencia para identificar los T2R varía aproximadamente entre un 30 y un 70 %, lo que sugiere una gran diversidad de T2R, permitiendo responder a una gran variedad de compuestos amargos, pero no necesariamente distinguir entre ellos, es por esto por lo que se ha confirmado en ratones que las células que expresan T2R operan como sensores universales de amargo.

Las familias de receptores T1R y T2R, luego de activarse, desencadenan una serie de procesos de transducción, entre los cuales está la activación de la proteína G gustducina, PLC- β 2 (fosfolipasa C- β 2), IP3R3 (receptor de inositol trifosfato tipo 3), liberación de Calcio y estimulación del receptor TRPM5 (transient receptor potential channel M5), el cual se expresa en las células tipo II, para posteriormente liberar ATP. Estos canales de acoplados tienen similitud estructural, pero diferencias de acción como se muestra en la figura 14.

TRPM5 es un receptor fuertemente dependiente de la temperatura, principalmente en un rango entre los 15 y los 35°C, teniendo un efecto importante en la detección y percepción del gusto (Fuentes et al., 2010)



1

Figura 14. Receptor de sabor dulce y aminoácidos. (Chavez et al., 2010)

1.6.2.5 UMAMI

En los seres humanos existen sólo dos aminoácidos que provocan la sensación gustativa de umami: el glutamato monosódico y el aspartato. El sabor umami depende de la activación del receptor metabotrópico truncado del glutamato, mGluR4 en los bulbos gustativos, aunque no hay certeza de la forma en que la actividad del receptor ocasiona la despolarización celular. Por otra parte, se ha reportado que las transducciones del sabor umami son mediadas por una pequeña familia de receptores acoplados a proteínas G (mecanismos en la figura 15) constituidos por el heterodímero T1R1 + T1R3 (Hernández Calderón & Díaz Barriga Arceo, 2019). Esto ha sido demostrado usando ratones knock-out para T1R1 y T1R3, los cuales no tienen la capacidad de responder a estas sustancias.

Es importante mencionar que tanto el gusto dulce como el umami poseen la característica de agrado y aceptación al ser ingeridas, esto es explicado por el único receptor que tienen en común, el T1R3, que brinda el carácter atractivo a estos alimentos (Fuentes et al., 2010).

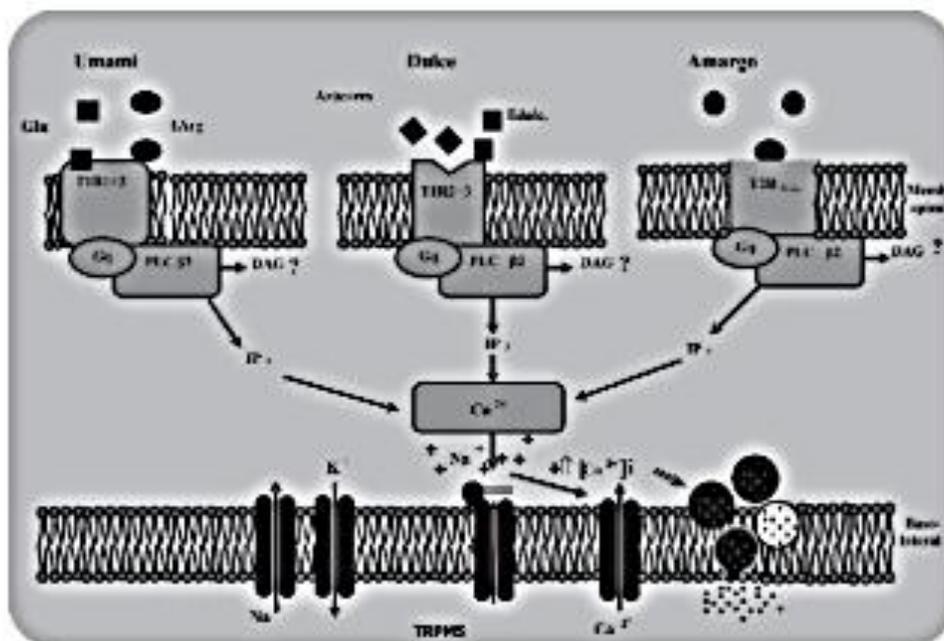


Figura 15. Mecanismo de transducción mediados por proteínas G. (Chavez et al., 2010)

La detección de los sabores tiene sustancias y concentraciones que se han utilizado de referencia como los mostrados en la tabla 8.

Tabla 8. Umbrales de detección humano de diferentes sustancias que evocan los cinco sabores básicos.

Gusto	Sustancia	Umbral de detección
Salado	NaCl	0.01M
Ácido	HCl	0.0009M
Amargo	quinina	0.000008M
Dulce	sucrosa	0.01M
Umami	glutamato	0.0007M

Fuente: (Chavez et al., 2010)

La parte de la percepción que involucra a los sabores es conocido como el sentido del gusto, el cual es complejo, por lo que se explica a continuación.

1.6.3 EL GUSTO

El gusto es el sentido corporal con el que se perciben las sustancias químicas disueltas, como las de los alimentos. También es definido como la capacidad para detectar productos químicos a través de los receptores gustativos. Sin embargo, el sabor, es un ejemplo de procesamiento multisensorial, donde existe la integración de al menos tres diferentes canales sensoriales: gusto, olfato y somato sensación (Fuentes et al., 2010). Por tanto, se sabe que la sensación gustativa se produce por el estímulo de receptores específicos que están

distribuidos por la cavidad oral. Para que se produzca dicho estímulo es preciso que las sustancias químicas entren en contacto físico con el receptor (Morales Puebla et al., 2009). La identidad de las sustancias químicas específicas que estimulan los distintos receptores gustativos no está completamente establecida. Se han identificado al menos 13 posibles receptores distintos en las células gustativas (receptores de sodio, de potasio, de cloruro, de adenosina, de inosina, de sabor dulce, de sabor amargo, de glutamato y de hidrogeniones). Estos receptores se han agrupado, de un modo práctico en cuatro categorías generales, denominadas sensaciones primarias del gusto: ácido, salado, dulce y amargo (Morales Puebla et al., 2009).

Es así como, para nutrirnos, el sentido del gusto en los seres humanos tiene la capacidad de percibir los sabores dulce, umami, ácido, salado y amargo. Estos sabores actúan sinérgicamente para mediar respuestas apetito-protectoras, tales como regular la ingesta de energía, sales, proteínas; advierten también contra el consumo de sustancias tóxicas y en algunos casos determinan nuestras preferencias alimentarias (Fuentes et al., 2010; Hernández Calderón & Díaz Barriga Arceo, 2019). Este sentido también es capaz de brindarnos la capacidad de seleccionar y discriminar alimentos que nos permitan sentir agrado y placer. Para los dentistas es fundamental comprender adecuadamente los complejos procesos del sentido del Gusto, identificar las estructuras involucradas tanto a nivel periférico (papilas, receptores y vías nerviosas) como a nivel central (núcleos y cortezas cerebrales); además de conocer las modalidades básicas del gusto y sus respectivos mecanismos de transducción (Fuentes et al., 2010).

Para el correcto funcionamiento de los mecanismos del sentido del gusto es necesario que se active un conjunto de células llamadas células receptoras del gusto. Estas células están organizadas en papilas gustativas y tienen receptores que permiten detectar múltiples modalidades de sabor (Hernández Calderón & Díaz Barriga Arceo, 2019). Los receptores gustativos están distribuidos en distintas áreas en la lengua, aunque también existen zonas extra linguales en las que podemos encontrar sensibilidad gustativa como la epiglotis, el paladar y paredes de la faringe entre otras (Morales Puebla et al., 2009). Para que los mecanismos del sentido del gusto funcionen adecuadamente es necesaria la activación de un conjunto de células denominadas células receptoras del sabor (TCR por sus siglas en inglés), éstas se encuentran organizadas en grupos de 50 a 100 células en una estructura denominada botón gustativo que se sitúa en la superficie de las papilas gustativas de las cuales se distinguen tres tipos: papilas caliciformes, fungiformes y foliadas (Hernández Calderón & Díaz Barriga Arceo, 2019) se pueden observar en la figura 16.

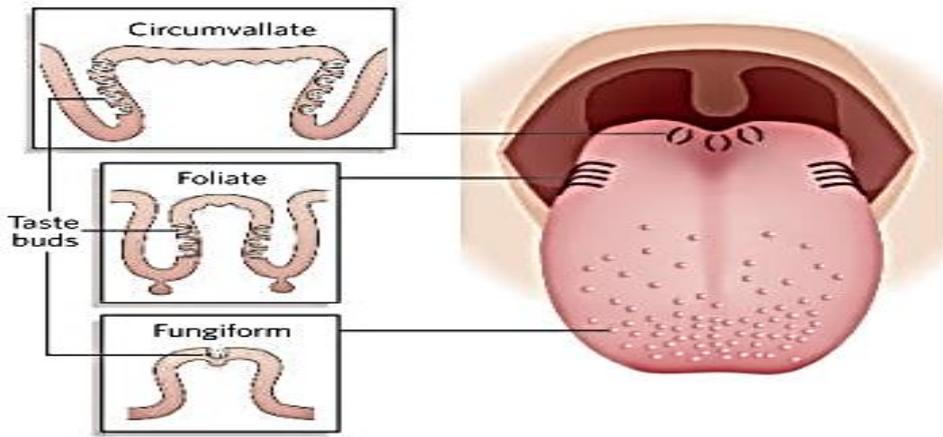


Figura 16. Tipos y distribución de las papilas gustativas. (Chandrashekar et al., 2006)

En el adulto se encuentran en un número aproximado de 5.000 botones gustativos, incrustados en el tejido estratificado, ausentes en la zona central del dorso lingual. En el niño son más numerosos y con una distribución más amplia, ocupando el dorso de la lengua, paladar y mucosa yugal. Cada botón está constituido por células de soporte y células gustativas, las células de soporte forman las paredes de un habitáculo con una abertura circular o poro gustativo, la cavidad está ocupada por varios receptores gustativos junto con un relleno de células de sostén. A través del poro gustativo, las sustancias disueltas en la saliva (figura 17) entran en contacto con las células receptoras.

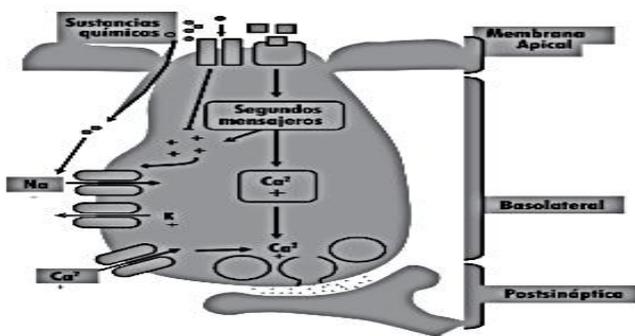


Figura 17. Mecanismo general de la transducción del sabor (Chavez et al., 2010)

En su estructura ultramicroscópica se aprecian cuatro tipos de células, el tipo I que son delgadas y densas con una función de soporte, las de tipo II son claras y finas con pequeñas vellosidades en su extremo apical y las de tipo III similares a las anteriores en forma y densidad, pero con vesículas sinápticas en el área central, unas con contenido de acetilcolina y otras que almacenan catecolaminas. Las células tipo II y III son las encargadas de la transmisión sensorial, aunque serían el tipo III las que realmente establecen sinapsis con las fibras nerviosas (figura 18). Las células tipo IV son consideradas como células progenitoras; también se piensa que actúan como “interneuronas” en la transmisión del impulso sensorial, aunque sus funciones, al igual que las de las células tipo I, aun no se conocen bien. Cada célula gustativa está inervada por fibrillas, por su extremo

basal, provenientes de un plexo nervioso subepitelial. Los principales neurotransmisores de esta unión son la serotonina, el glutamato y acetilcolina (Morales Puebla et al., 2009).

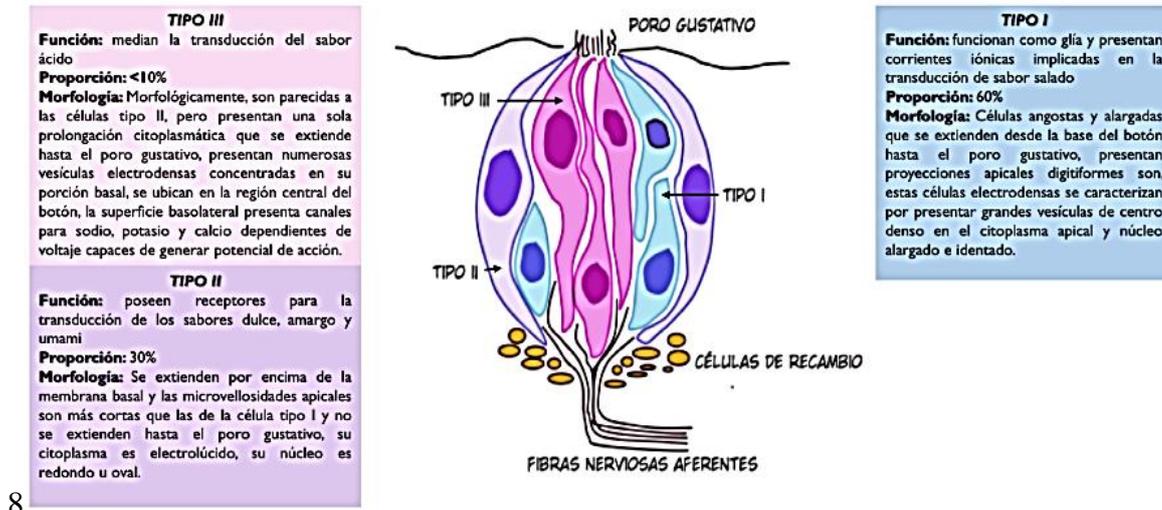


Figura 18. Morfología y función de las células receptoras del sabor (Llasbeth et al., 2019).

De esta manera, los botones gustativos son los encargados de interactuar con las sustancias químicas en disolución para de esta forma detectar el sabor.

2. JUSTIFICACIÓN

Se considera que después de China, México posee el mayor número de plantas medicinales inventariadas con más de 3,000 especies registradas. El 80% de la población mexicana hace uso frecuente de la herbolaria como complemento o tratamiento en padecimientos, sin embargo, nuestra población continua en la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de padecimientos, y considerando que China es un ejemplo de sistemas de salud alrededor del mundo debido a que emplea técnicas milenarias a la par de la medicina convencional, lo que ha incrementado el interés en la población mexicana en sus técnicas y plantas de uso tradicional. Además, tomando en cuenta que la herbolaria es una parte fundamental dentro de ambas culturas, y que ambos sistemas terapéuticos utilizan sus recursos naturales para prevenir y combatir las enfermedades, además ambos se fundamentan en mantener el equilibrio no solo en el cuerpo sino también en el medio ambiente y se adaptan ámbitos y contextos socioculturales y geográficos que responden a las necesidades de su sociedad. Por lo que podemos suponer que hay plantas que, aunque no son originarias de oriente, también siguen los principios terapéuticos de la MTCh, que se ligan teóricamente al sabor, por lo que hay comprobar los efectos correspondientes a las características puestas en las cualidades propias de cada sabor.

Dentro de las cualidades terapéuticas del sabor dulce de acuerdo con la MTCh se sabe que son relajantes, que ayudan a disminución de la presión arterial, previene problemas estomacales, disminuye la inflamación entre otros; algunas de estas cualidades que se han reportado en *Artemisia ludoviciana* planta de origen mexicano que es ampliamente usado entre la población para combatir dolor de estómago, aire, bronquitis, diarrea, empacho, gastritis, mal de ojo, reumatismo, susto, tos, parásitos, etc. Sin embargo, no se tiene clasificada dentro de los parámetros de sabor de la MTCh.

Por otro lado, en China, se han desarrollado proyectos que impulsan la producción de plantas medicinales, sin embargo, en relación con México, estas plantas a veces no llegan o no pueden ser exportadas para quienes practican en esta área de la salud integral. Por esta razón y debido al auge que se ha generado en el empleo de técnicas de MTCh en México, incluso profesionalizado el uso de la medicina china por parte de licenciados en acupuntura, salud intercultural, homeópatas y médicos con especialidad en acupuntura; se busca clasificar **plantas mexicanas** con las características que rige la MTCh para evitar la importación de estas y con ello, mantener los costos accesibles para la población.



3. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

Identificar el sabor de algunos compuestos de *Artemisia ludoviciana* mediante recopilación bibliográfica y predicción *in silico* para su aplicación terapéutica según la medicina tradicional china.

3.2 HIPÓTESIS

Según la literatura *Artemisia ludoviciana* presenta efectos similares a los reportados al sabor dulce de acuerdo con los parámetros de medicina tradicional china, por lo que, si al realizar una evaluación sensorial y molecular que concuerden con este sabor y que se corroboren con los efectos terapéuticos reportados para este sabor, se afirmará que corresponde al sabor dulce y se podrá emplear en las técnicas de MTCh.

3.3 PARTICULARES

- Identificar botánicamente la *Artemisia ludoviciana* obtenida de un invernadero de la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec para obtener su registro.
- Recopilar información bibliográfica acerca de la actividad biológica de *Artemisia ludoviciana* para verificar sus características de acuerdo con MTCh.
- Generar la estructura de moléculas con actividad terapéuticas presentes en *Artemisia ludoviciana* por medio del software Avogadro para utilizar como ligando de acoplamiento *in silico*.
- Realizar acoplamiento molecular de Artemisinina, linalool y camphor mediante la técnica de docking ciego en receptores de sabor con el software Autodock Vina para corroborar la activación de la señal del sabor dulce.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Las muestras de *Artemisia ludoviciana* se obtendrán del invernadero de la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, Estado de México, las cuales serán regadas una vez por semana y podados una vez al mes cortando solamente las hojas. Posteriormente se colocarán en charolas de plástico cubiertas con papel estraza y se dejarán a temperatura ambiente y moviendo las hojas constantemente hasta la obtención de la muestra seca. Posteriormente se trituran en un molino de café y serán guardadas en bolsas herméticas hasta su uso.

4.2 IDENTIFICACIÓN BOTÁNICA *Artemisia ludoviciana*

Para la identificación botánica de la planta se colectará en fresco una muestra que incluya desde la raíz, tallos y hojas, la cual será trasladada a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala para que sea incluida en su acervo y al mismo tiempo se otorgue un certificado botánico foliado de la identificación de la muestra.

4.5 ACOPLAMIENTO MOLECULAR

El acoplamiento molecular (figura 18), en primera instancia se realizará la búsqueda de la proteína receptora del sabor en la plataforma de Protein Data Bank y se obtendrá la estructura 3D (Anaya-Eugenio et al., 2014; Iheagwam et al., 2019; Rebollo et al., 2013), de las cuales es preferible la utilización de estructuras provenientes por la técnica de rayos x con una resolución de 3 Angstroms (Shastri et al., 2020), se realizará la preparación de las moléculas de receptor y ligando por medio del software Chimerra-1.14-win64.exe a través del cual se eliminarán las moléculas de agua (si las estructuras son obtenidas de Protein Data Bank) y se llevará a cabo una serie de 100 movimientos y número de interacciones, con un gradiente de energía de 0.5 kcal/mol lo cual engloba el proceso de minimización. Posteriormente se diseñará la caja de acuerdo con el tamaño del receptor para llevar a cabo un acoplamiento ciego, esto generará documentos en formato PDBQT (Yadavalli et al., 2018) de receptores y ligandos, así como Archivos .CONF como entrada al software de acoplamiento Autodock Vina. Por último, se obtendrán las RMSD que serán consideradas para el tratamiento estadístico.

En caso de no tener una estructura 3D del ligando (sustancia evaluada), serán generados por medio del Software Avogadro, y se utilizará el máximo nivel de energía, siguiendo así el proceso anterior. (Fan et al., 2019)

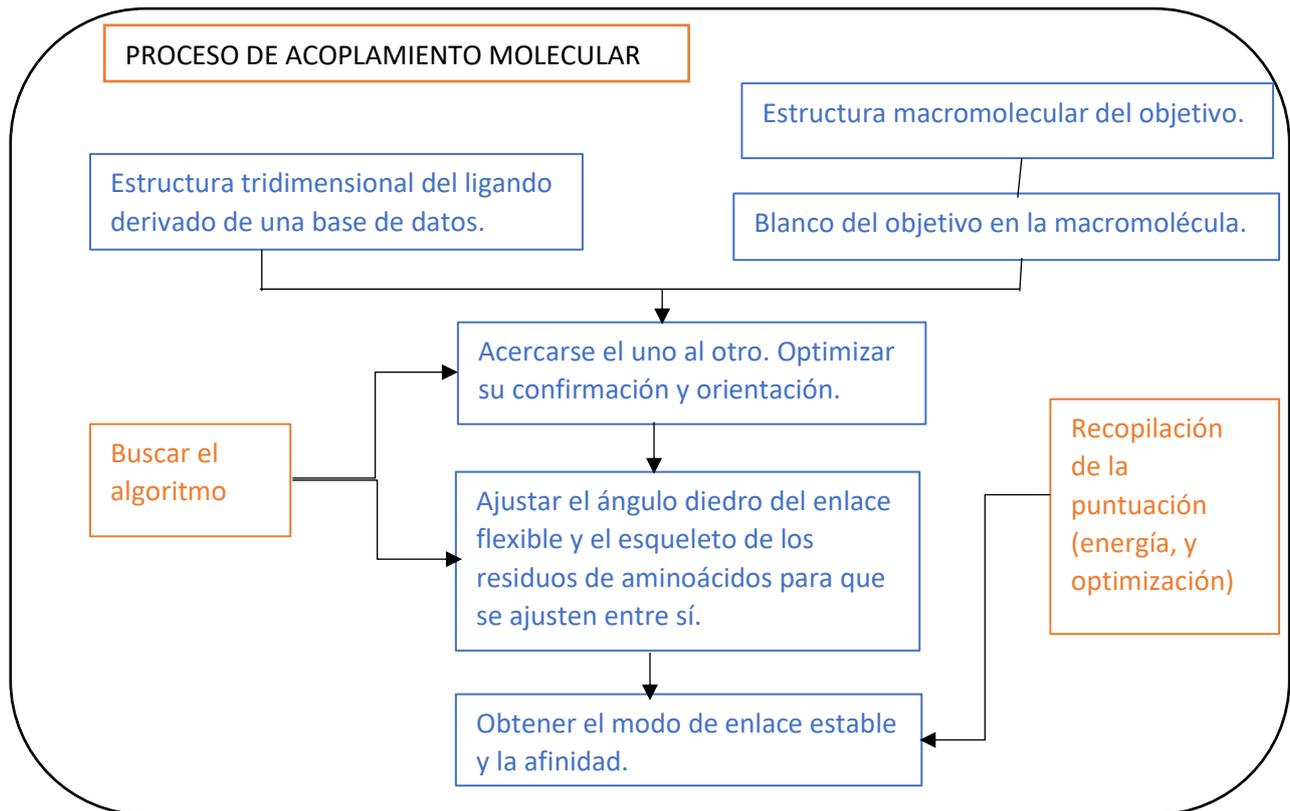


Figura 19. Proceso de acoplamiento molecular. (Fan et al., 2019)

5. RESULTADOS

5.1 ELECCIÓN DE RECEPTORES

Se realizó una búsqueda en la PDB a partir de la información recopilada en los datos de percepción de sabor, teniendo como resultado la siguiente tabla 9:

Tabla 9. Datos generales de los receptores de acoplamiento para la detección de sabor.

Proteína	Estructura cristalina de los dominios de unión a ligando T1R2a-T1R3 del receptor gustativo de pescado Medaka en complejo con L-glutamina	Estructura Crio-EM del receptor de glutamato metabotrópico unido a Gi-mGlu4	Estructura cristalina del núcleo de unión al receptor de inositol-1,4,5-trifosfato en complejo IP3	Estructura de PKD1L2/PKD2L1 en estado unido a Calcio	Estructura Crio-EM del pez cebra TRPM5 en presencia de Calcio
Clave	5X2M	7E9H	1N4K	7D7F	7MBQ
Clasificación	Proteína de señalización/sistema inmune	Proteína de membrana	Proteína de membrana	Transporte de proteínas	Transporte de proteínas
Organismos	Oryzaus latipes, Mus musculus	Homo sapiens	Mus musculus	Mus musculus	Danio rerio
Sistema de expresión	Drosophila melanogaster/ Mus musculus	Vector de baculovirus pFastBac1-HM	E. coli	Homo sapiens	Homo sapiens
Método	Difracción de rayos X	Microscopia electrónica	Rayos X	Microscopia electrónica	Microscopia electrónica
Resolución	2.21 Å	4 Å	2.20 Å	3.1 Å	2.3 Å
Ligandos	<ul style="list-style-type: none"> L-Glutamato 	<ul style="list-style-type: none"> Fosfoserina Glutamato monosódico 	<ul style="list-style-type: none"> I3P Ca²⁺ 	<ul style="list-style-type: none"> Ca²⁺ Quinina Sacarosa Glycina 	<ul style="list-style-type: none"> Yuy Yuv Ca²⁺

	<ul style="list-style-type: none"> • L- aspartato • sacarosa • sucralosa 			<ul style="list-style-type: none"> • Glutamato monosódico • IMP • NaCl • NH4Cl • Acido acético • KCL CaCl2 	<ul style="list-style-type: none"> • NDN A
Sitios de interacción	<p>L1: ALA 46-ASP57</p> <p>L2A: VAL 116-ALA 133</p> <p>L2B: THR 121-ASP 140</p> <p>L3: GLY 336-SER 354</p> <p>L4: T173, D325, S300, S150, Q148, R75, R107, S301, L275</p> <p>L5: SER148, ALA170, ARG151, GLU 174, ALA302</p> <p>L6: ARG302, LYS 377, LYS 379, LYS 460</p>	<p>L1: F780, F776, W773, L639, Y647</p> <p>L2: F780, F776, W773, L639, F643</p>	<p>L1: R504, W3, Y567, W2, K569, R568, W1, K508, R511, R269, R265, W4, W3, G268, T267, W5, T 266</p>	<p>L1: I560, F2100</p> <p>L2: Y564, F2108, I2104, Y564</p> <p>L3:T469, N 2098, N460, V 2095, L2094, L466, I2027, F459</p> <p>L4:D523, G522, L521, K2069, S2068, G2066, L2063</p> <p>L5: S1761, N313, R343, Y344, E356, Y438, L117</p> <p>L6: H213, N313, R343, Y344, E356, Y438</p>	<p>L1: E768, D797, Q771, N794, E994</p> <p>L2: D336, E337, E212, D333, C324</p> <p>L3: E853, N792, W793, C796, L833, I836, F865, W869, L961</p> <p>L4: V852, I849, E853, N792, C796, L833, W869, F865</p>

En la tabla se logran apreciar las principales características, así como los posibles ligandos que activen al receptor, de igual manera se encontraron los aminoácidos que tengan una posible participación en la actividad agrupados en las localizaciones (**Lx**) específicas conforme a su archivo de origen.

5.2 CONDICIONES DEL ACOPLAMIENTO

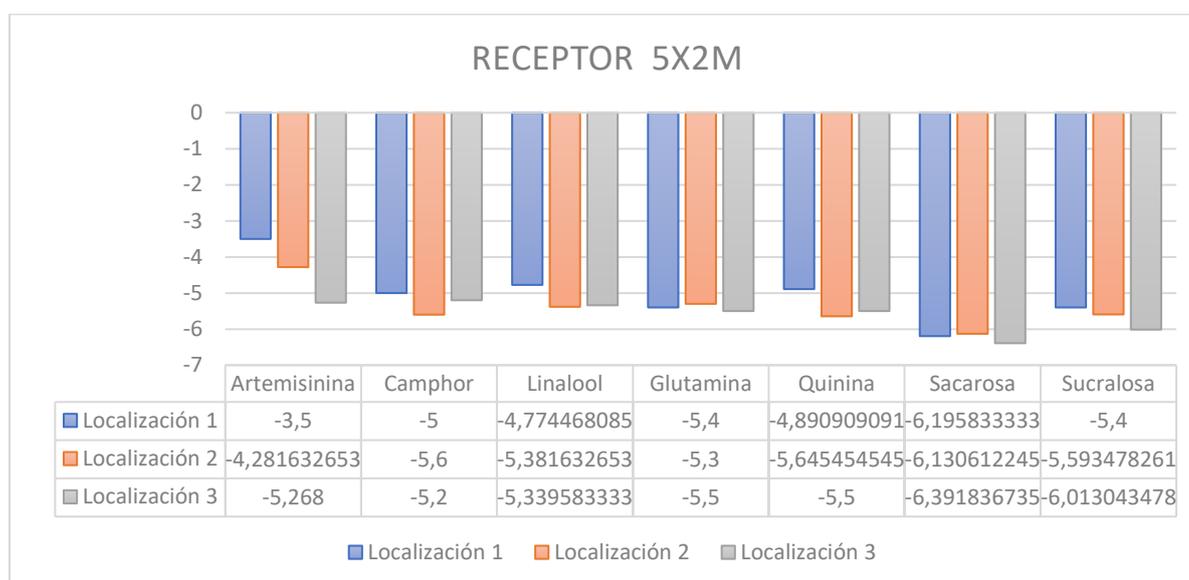
para el acoplamiento se siguieron 3 aspectos, el primero fue el tamaño de la caja de acoplamiento el cual fue de eje X=15, eje Y=15, eje Z=15; el segundo se refiere a las especificaciones técnicas al programa con un rango máximo de energía de 3 Kcal y una búsqueda exhaustiva de 8 sitios antes de arrojar el resultado.

Y por último las coordenadas del centro de actividad del receptor, el cual cambia conforme a la localización de los aminoácidos de la tabla anterior, los cuales fueron identificados a continuación.

5.3 SITIOS DE ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES

5.3.1 Estructura cristalina de los dominios de unión a ligando T1R2a-T1R3 del receptor gustativo de pescado Medaka en complejo con L-glutamina 5X2M

El receptor 5x2m tiene tres sitios de acción localizados, el primero en la cadena T1R3 en (48.537, 42.025, 5.494), el segundo en la cadena T1R2 en (100.772, 74.9543, 22.548) y por último en la cadena T1R2A en el punto (46.153, 29.148, 40.361).

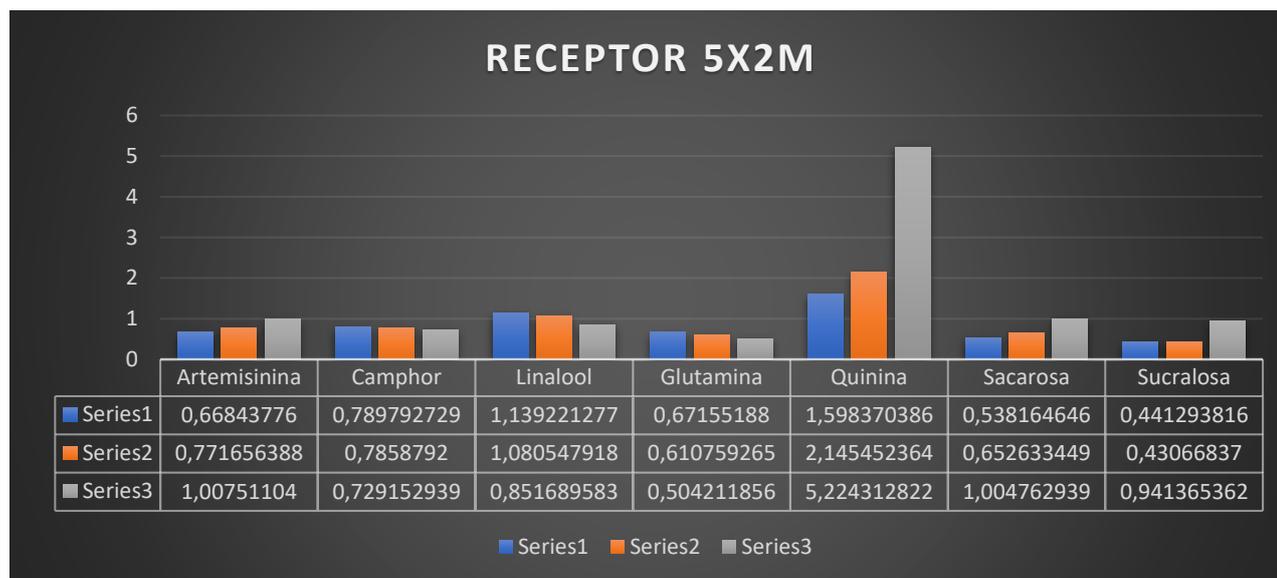


Gráfica 1. Energía de afinidad del receptor 5X2M

Tabla 10. Desviación estándar de las medidas de energía de afinidad del receptor 5X2M.

	Artemisinina	Camphor	Linalool	Glutamina	Quinina	Sacarosa	Sucralosa
1	0	0	0.0569824	0.02857143	0.1926778	0.02886751	2.6921E-15
2	0.03912304	8.972E-16	0.04412798	4.4869E-15	0.71834906	0.06192765	0.02496374
3	0.189994629	5.3843E-15	0.0494204	0	0	0.15657364	0.86168019

Conforme a la manifestación de la energía de unión, el acoplamiento género en todos los sitios energía estable (gráfica 1), con una baja desviación estándar (tabla 10)



Gráfica 2. RMSD de acoplamiento del receptor 5X2M

De igual forma, la RMSD de la gráfica 2 demuestra una estabilidad en los sitios de unión, la cuál es muy similar a excepción de la quinina en la localización 3, sin embargo, solamente serán detallados la glutamina, sacarosa y sucralosa como controles positivos Dada su baja desviación estándar (tabla 11), y los sitios de interacción se muestran de la figura 20-40.

Tabla 11. Desviación estándar de las medidas de RMSD del receptor 5X2M

	Artemisinina	Camphor	Linalool	Glutamina	Quinina	Sacarosa	Sucralosa
1	0.1675389	0.20455495	1.42782042	0.70096245	2.92359767	0.10408656	0.10951146
2	0.66509609	0.2391015	0.72297209	0.22815035	3.05795719	0.39093903	0.11922277
3	0.62722456	0.22213934	0.194413	0.17808064	3.65080702	0.44757329	1.12641857

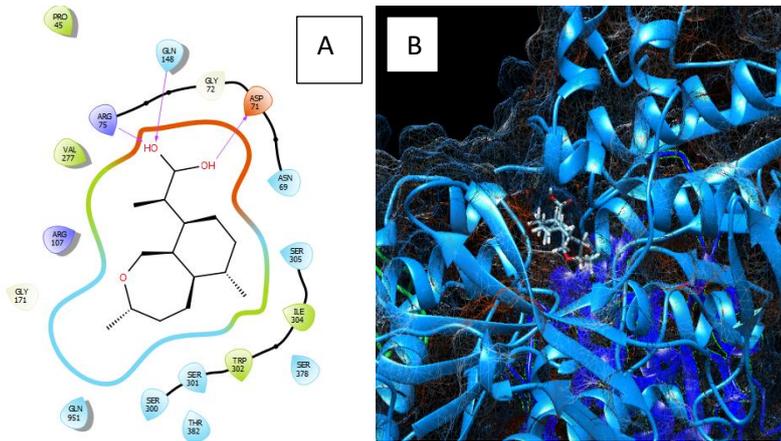


Figura 20. Artemisinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. **A** interacción con la cadena. **B** sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

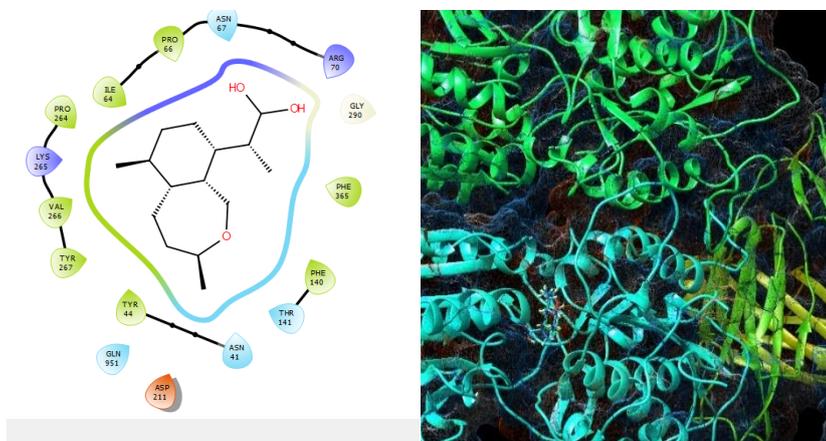


Figura 21. Artemisinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. **A** interacción con la cadena. **B** sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

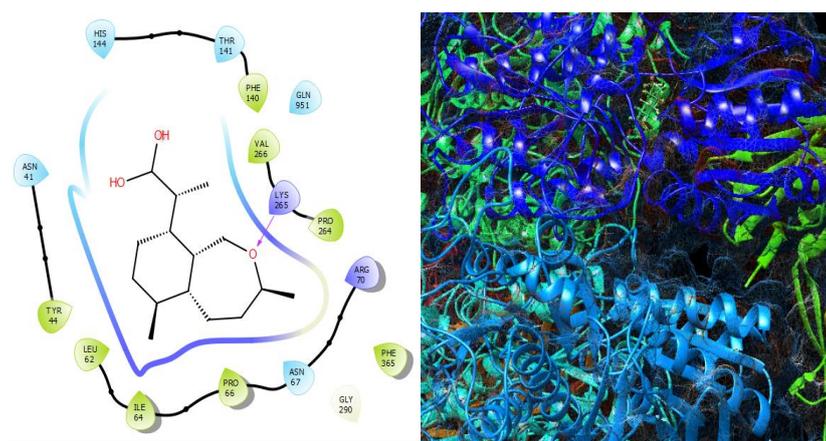


Figura 22. Artemisinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. **A** interacción con la cadena. **B** sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

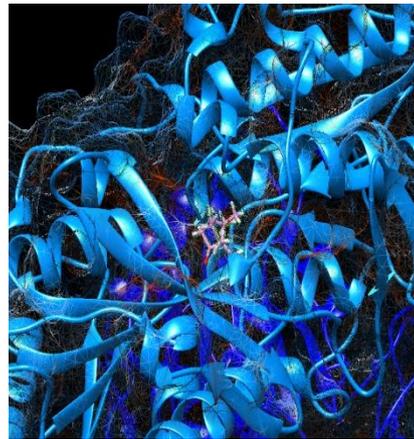
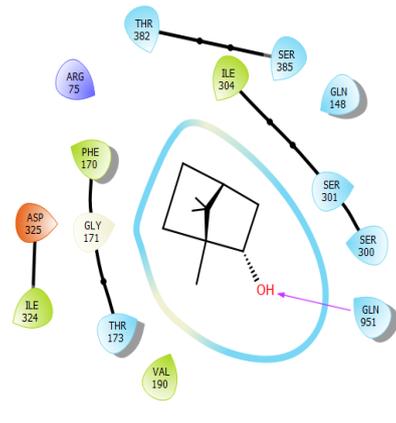


Figura 23. Camphor en unión al receptor 5X2M en la cadena TIR3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

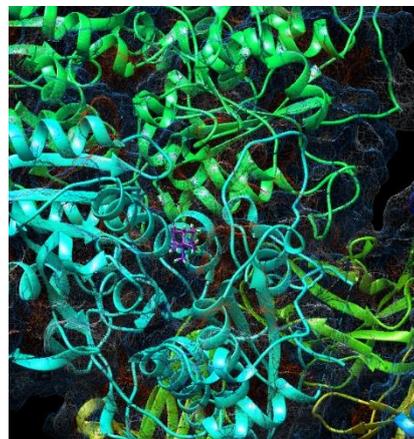
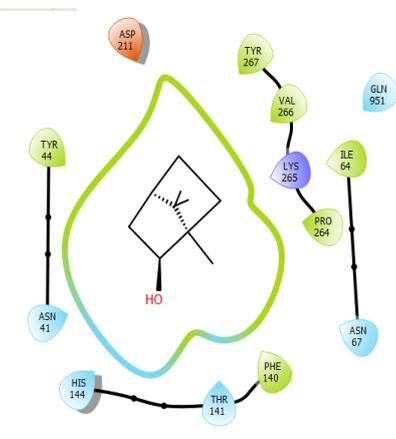


Figura 24. Camphor en unión al receptor 5X2M en la cadena TIR2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

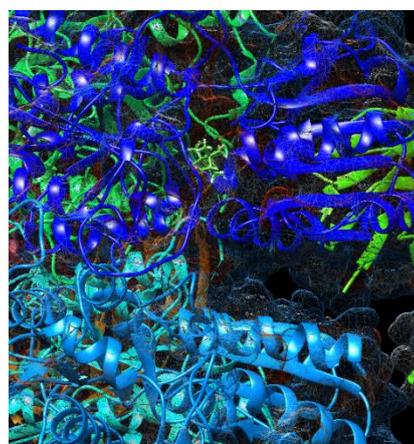
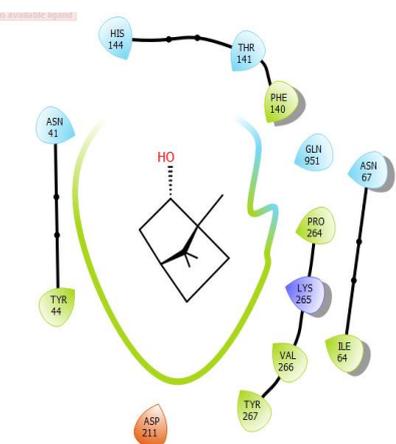


Figura 25. Camphor en unión al receptor 5X2M en la cadena TIR2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

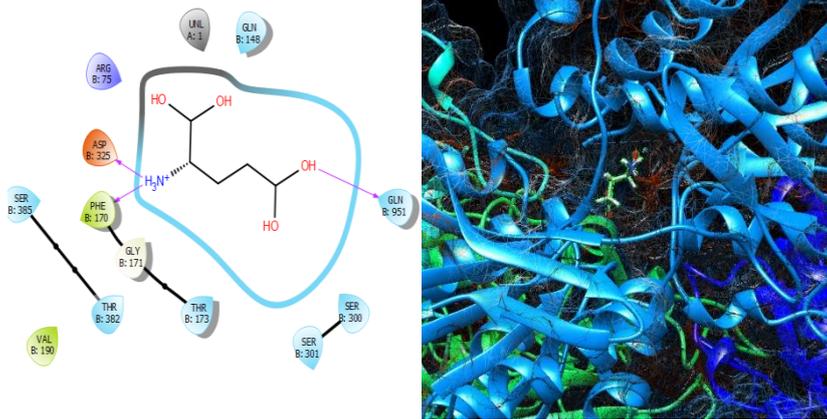


Figura 26. Glutamato en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. **A** interacción con la cadena. **B** sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

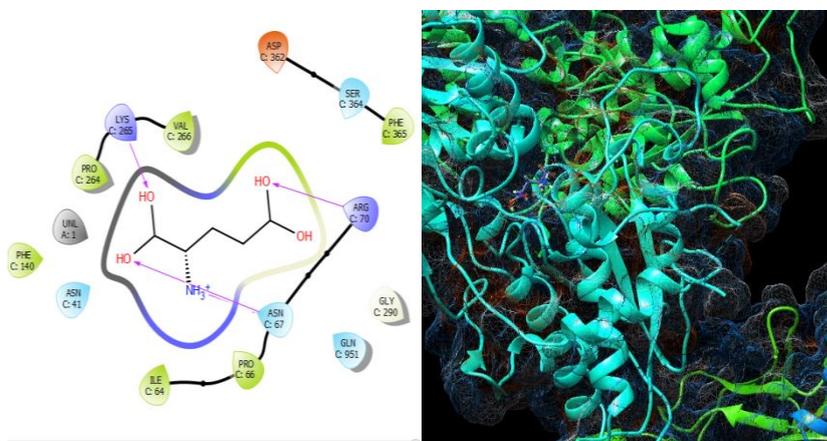


Figura 27. Glutamato en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. **A** interacción con la cadena. **B** sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

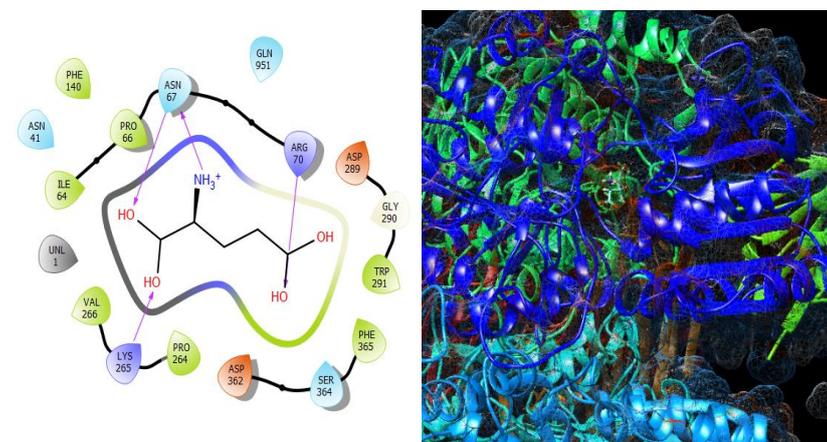


Figura 28. Glutamato en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. **A** interacción con la cadena. **B** sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

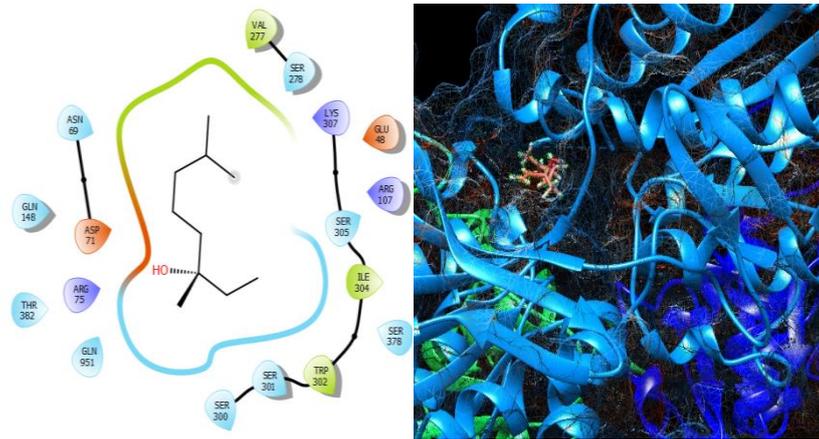


Figura 29. Linalool en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

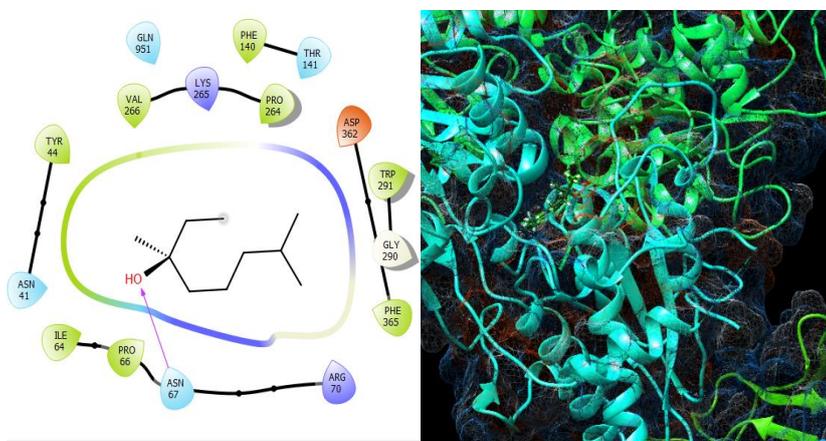


Figura 30. Linalool en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

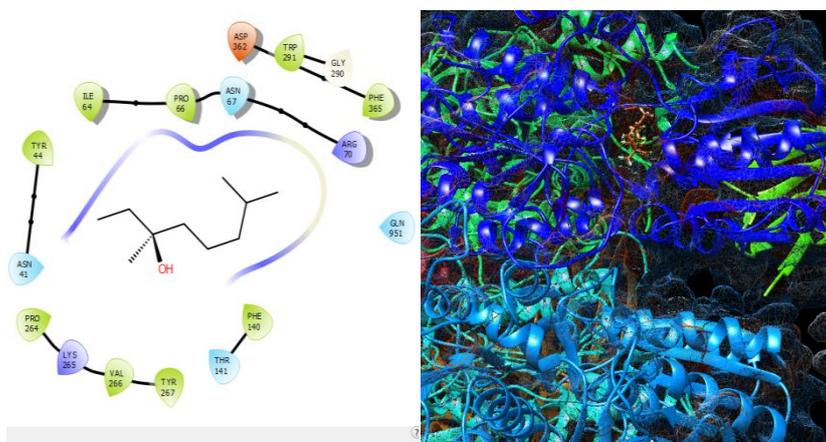


Figura 31. Linalool en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

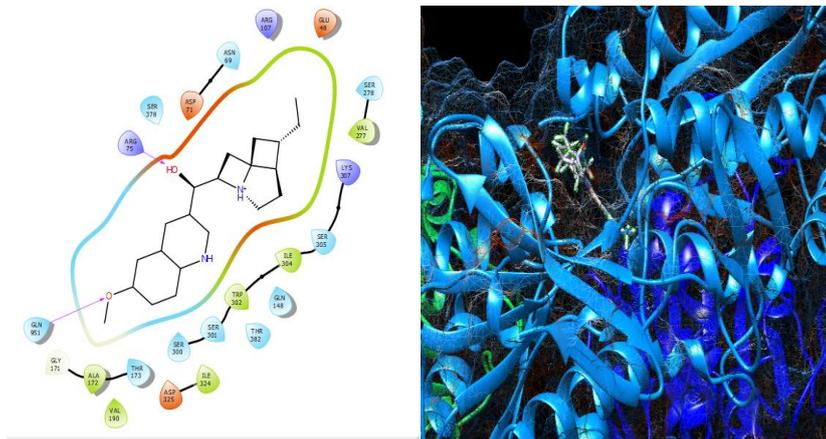


Figura 32. Quinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

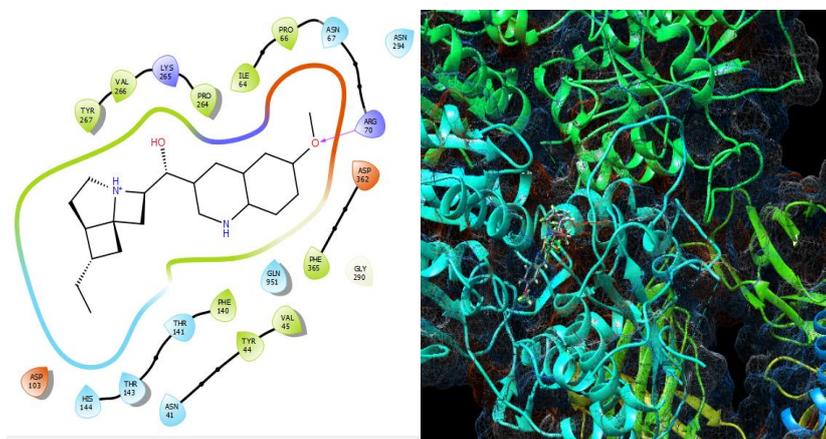


Figura 33. Quinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

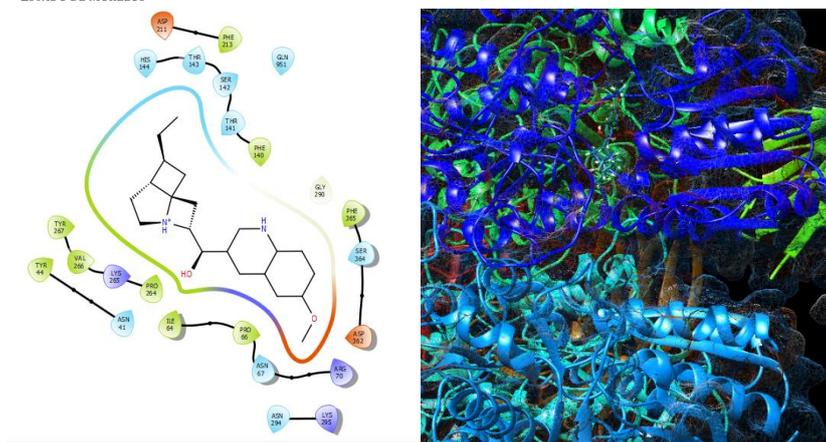


Figura 34. *Quinina en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.*

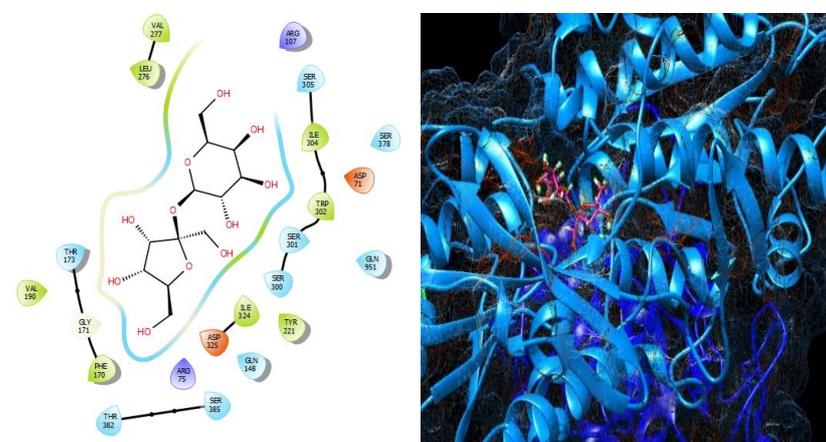


Figura 35. *Sacarosa en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.*

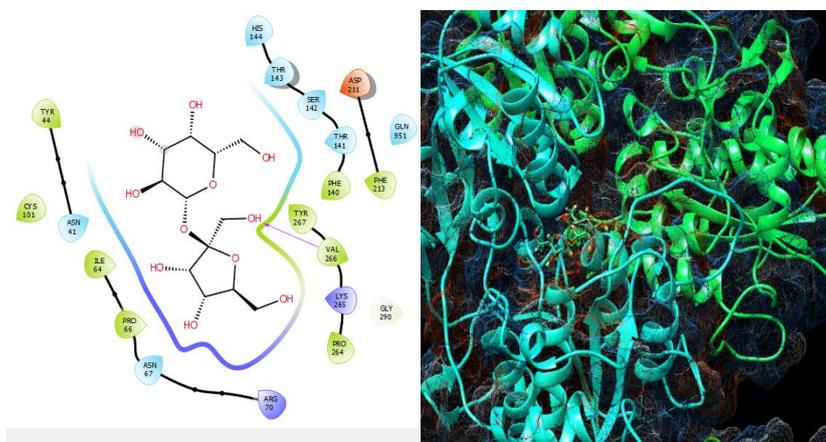


Figura 36. *Sacarosa en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.*

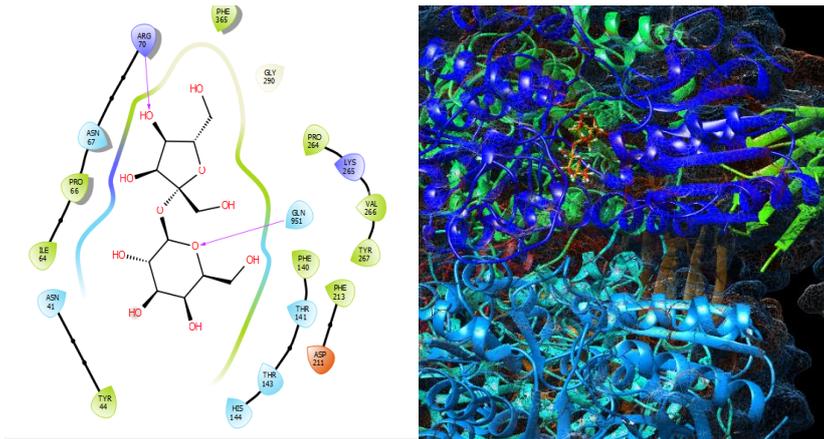


Figura 37. Sacarosa en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

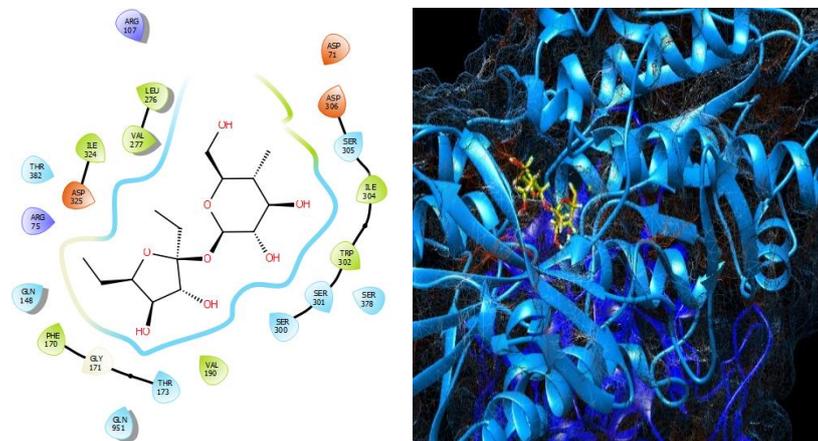


Figura 38. Sucralose en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R3. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

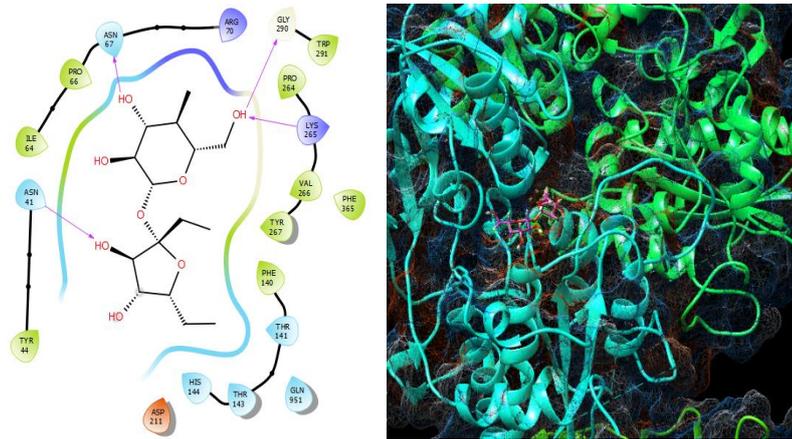


Figura 39. Sucralose en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

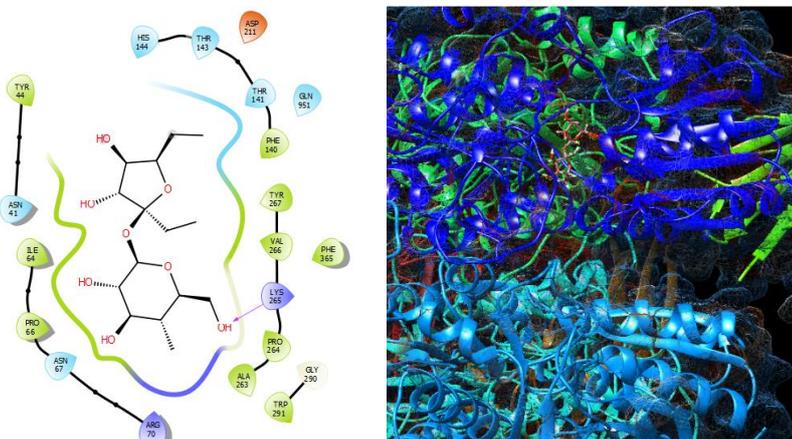
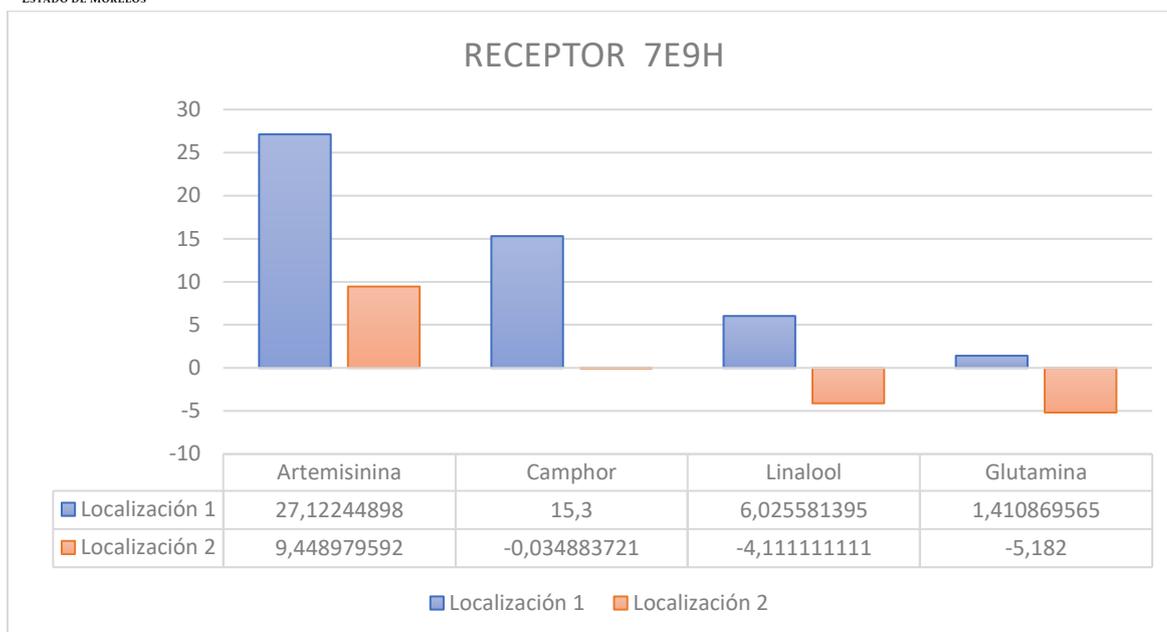


Figura 40. Sucralose en unión al receptor 5X2M en la cadena T1R2A. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un poro de la cadena.

5.3.2 Estructura Crio-EM del receptor de glutamato metabotrópico unido a Gi-mGlu4 7E9H

Por su parte, el receptor 7e9h tiene dos sitios de interacción, el primero en la cadena R en el punto (144.719, 217.586, 150.516) y el segundo en la cadena S punto (130.990, 228.333, 178.788).

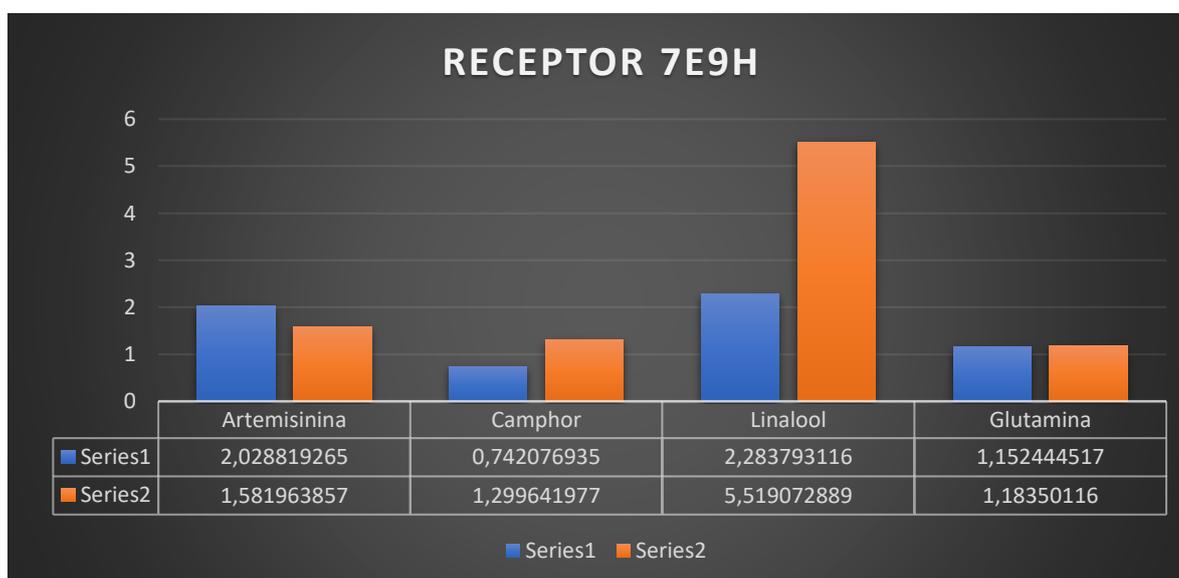


Gráfica 3. Energía de afinidad del receptor 7E9H.

En este caso los sitios de acción presentan energías positivas (requieren energía para acoplarse) y negativas (liberan energía) tal y como se muestra en la gráfica 3, sin embargo, más adelante se detallarán los sitios para notar si la unión es forzada, cabe destacar que la glutamina presenta la estabilidad confirmada por su baja desviación estándar (tabla 12)

Tabla 12. Desviación estándar de las energías de afinidad del receptor 7E9H.

Artemisinina	Camphor	Linalool	Glutamina
0.868251429	7.1839E-15	0.24600912	0.5449682
3.748506505	0.12888482	0.1112373	0.05955618



Gráfica 4. RMSD de acoplamiento del receptor 7E9H.

Tomando en cuenta el RMSD (grafica 4), es posible comparar con el control positivo dado a su desviación estándar, sin embargo, hay que tomar de igual forma las desviaciones (tabla 13) de las sustancias de muestra y predecir su posible relación con el sabor que representa, lo cual nos genero las imágenes de las figuras 41-48.

Tabla 13. Desviación estándar de las RMSD de acoplamiento del receptor 7E9H.

Artemisinina	Camphor	Linalool	Glutamina
2.31820509	0.20884488	3.16278065	1.19398504
1.03345276	1.22887825	1.13396749	0.43000966

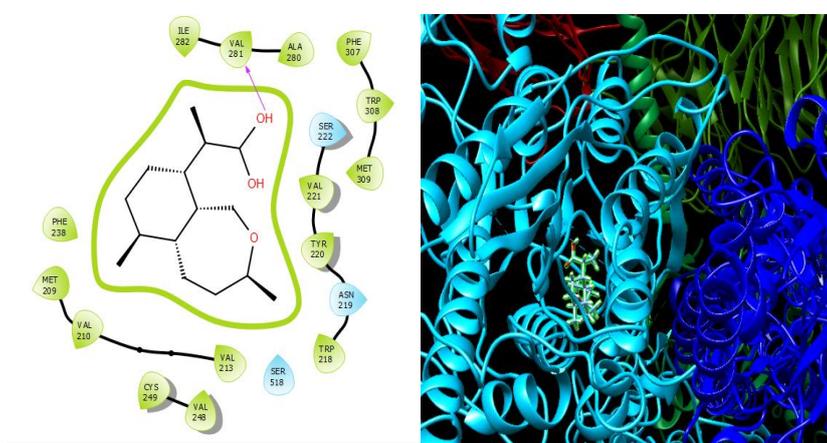


Figura 41. Artemisinina en unión al receptor 7E9H en la cadena R. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.

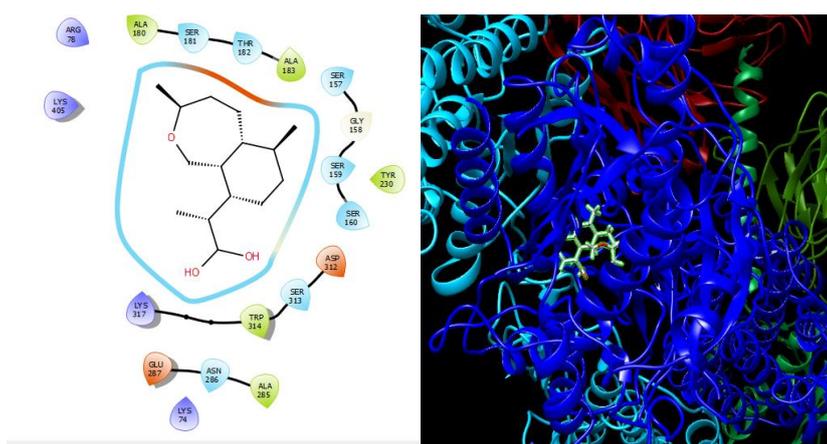


Figura 42. Artemisinina en unión al receptor 7E9H en la cadena S. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.

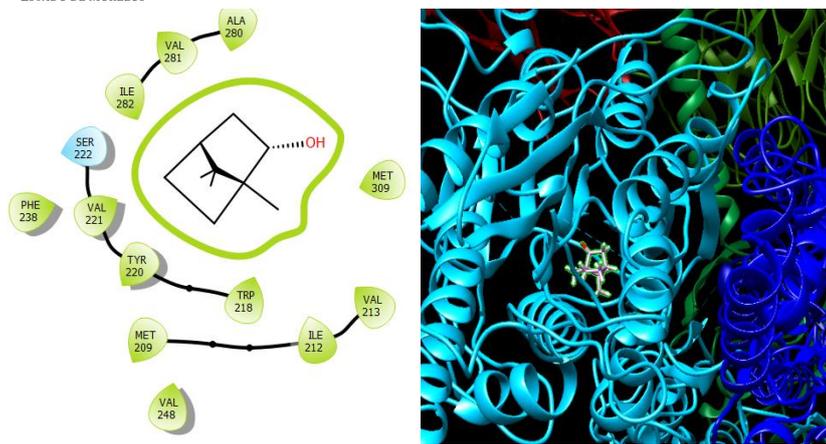


Figura 43. Camphor en unión al receptor 7E9H en la cadena R. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.

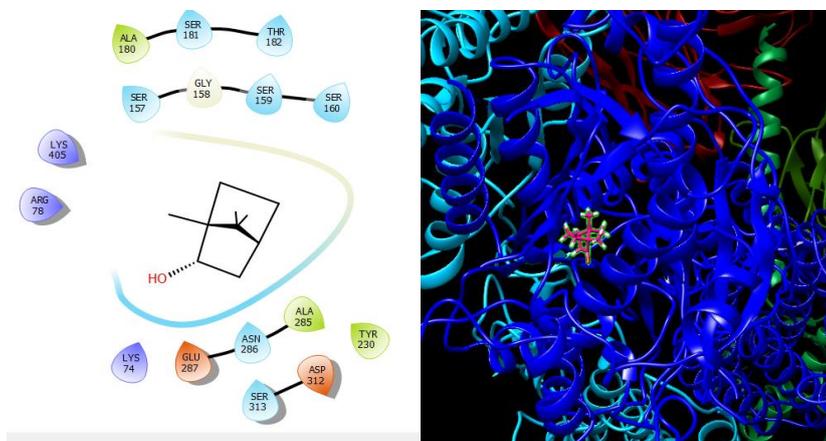


Figura 44. Camphor en unión al receptor 7E9H en la cadena S. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.

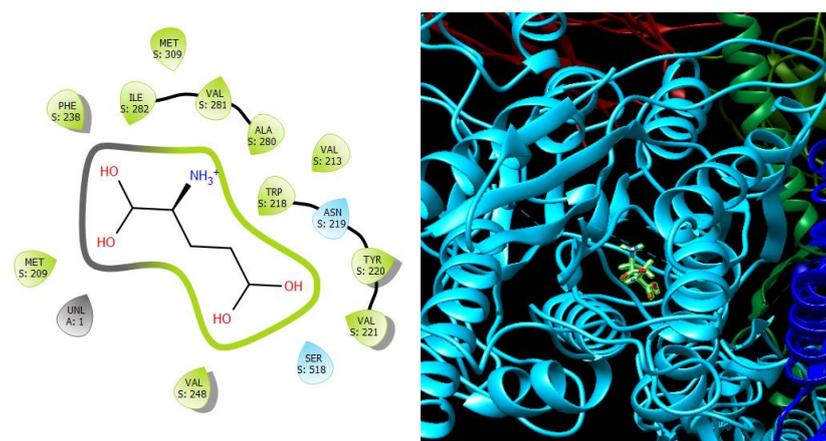


Figura 45. Glutamato en unión al receptor 7E9H en la cadena R. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.

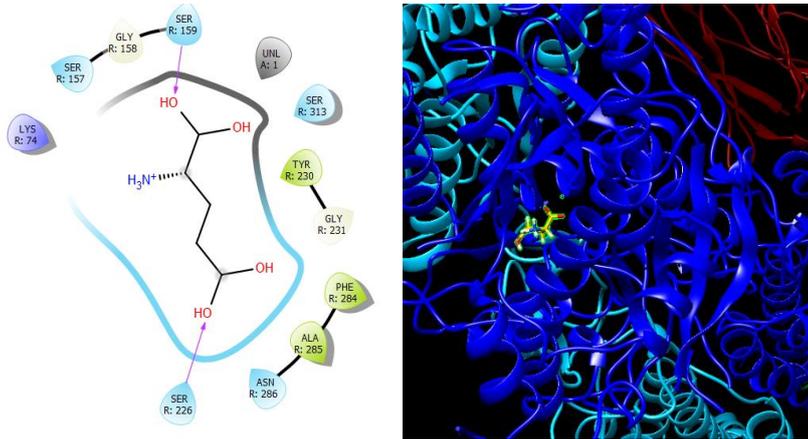


Figura 46. Glutamato en unión al receptor 7E9H en la cadena S. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.

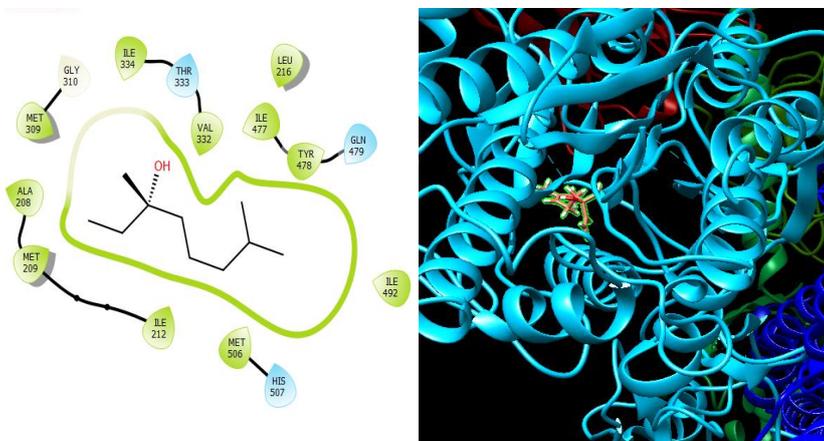


Figura 47. Linalool en unión al receptor 7E9H en la cadena R. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.

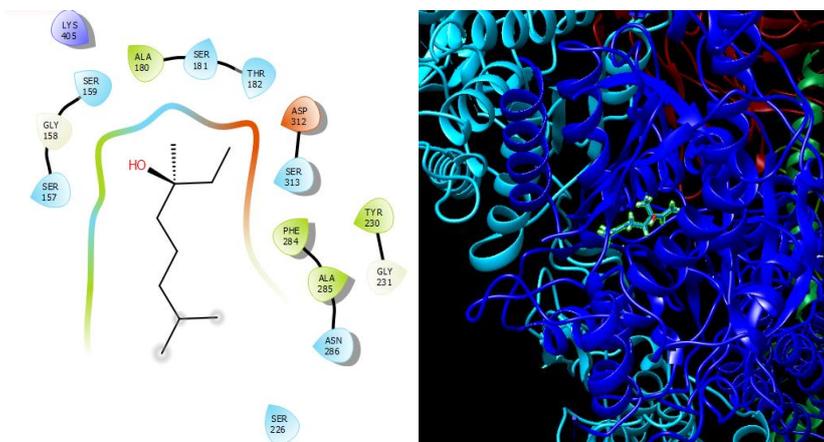
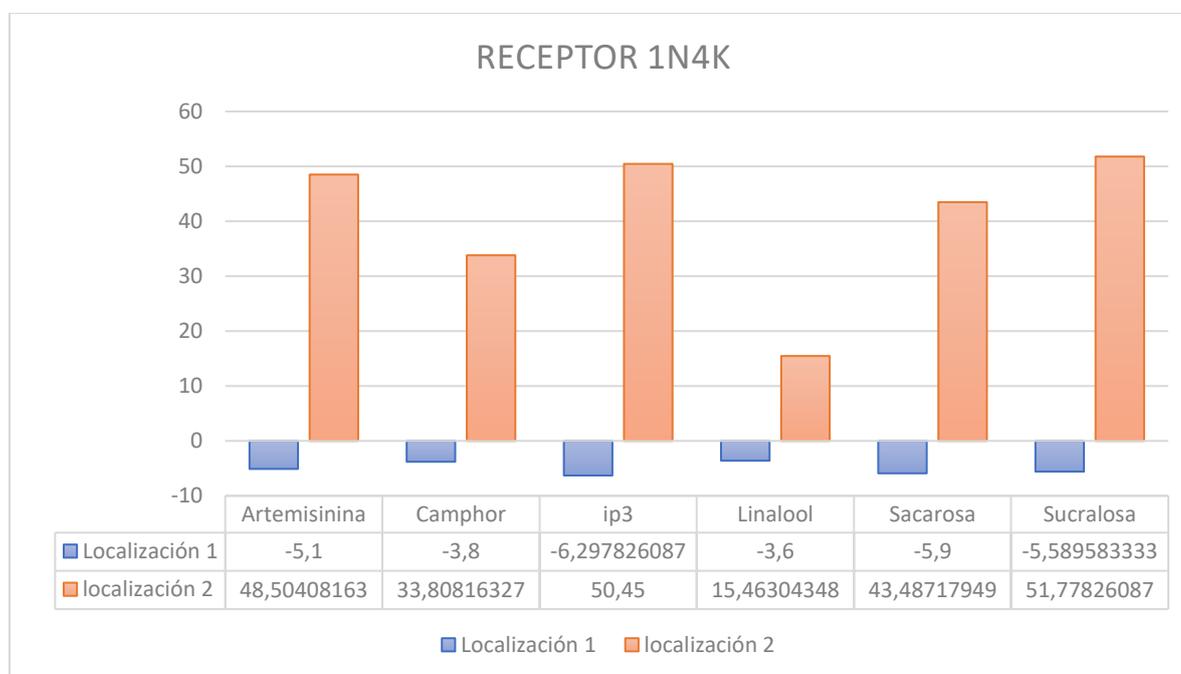


Figura 48. Linalool en unión al receptor 7E9H en la cadena S. A interacción con la cadena. B sitio de unión localizado en un dentro de la cadena.

5.3.3 Estructura cristalina del núcleo de unión al receptor de inositol-1,4,5-trifosfato en complejo IP3 1N4K

Mientras que, el receptor 1n4k al igual que el anterior presenta dos sitios de interacción localizados en relación con su interacción al inositol, el primer sitio conforme a la estructura cristalográfica en (22.751, -1.931, 12.103) y el segundo en el sitio de anclaje a inositol que se encuentra reportado en las coordenadas (16.175, 17.773, 13.187).

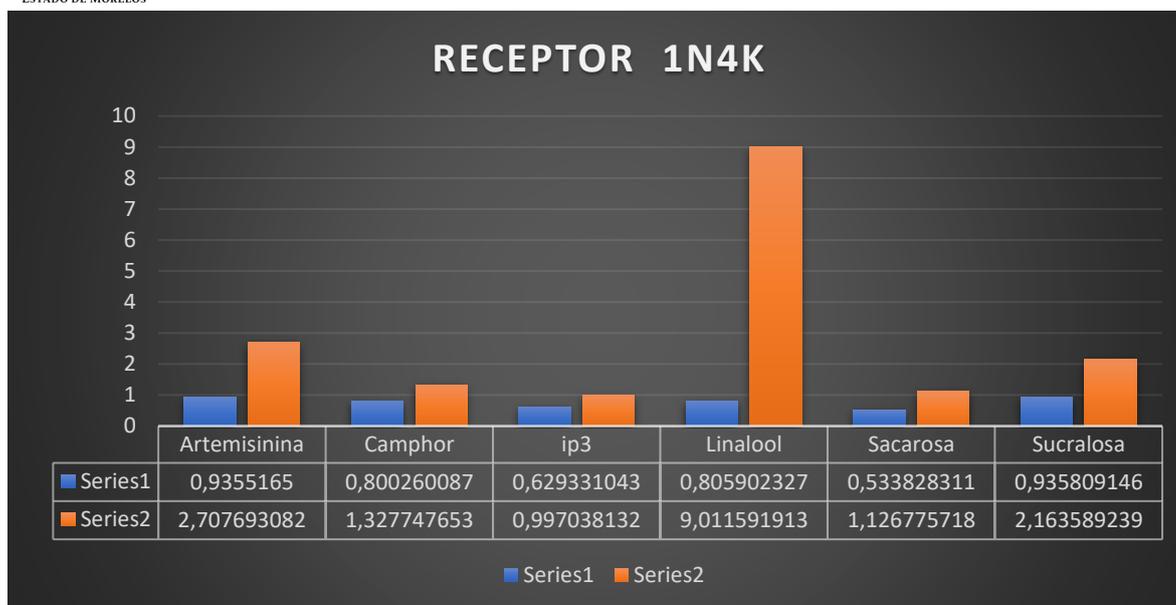


Gráfica 5. Energía de afinidad del receptor 1N4K.

Se logra observar (gráfica 5), que al igual que en el receptor anterior, existen tanto energías positivas y negativas, pero aquellos que se ubican en la localización 1 tienen una mejor lectura de acuerdo con la desviación estándar de la tabla 14.

Tabla 14. Desviación estándar de las energías de afinidad del receptor 1N4K.

	Artemisinina	Camphor	ip3	Linalool	Sacarosa	Sucralosa
1	0.721248917	0.54848276	0.91125525	0.50410083	0.86060345	0.79542708
2	6.744438957	4.69071548	7.95837461	3.28003282	6.71220045	7.40653753



Gráfica 6. RMSD de acoplamiento del receptor 1N4K

En el caso de la RMSD (grafica 6), nos podríamos centrar en la localización 1 de acuerdo con los resultados de energía, sin embargo, cabe destacar que las lecturas que predijo AUTODOCK VINA son certeros gracias a su baja desviación estándar (tabla5) y los sitios obtenidos se presentan en las figuras 49-60.

Tabla 15. Desviación estándar de las RMSD del receptor 1N4K.

	Artemisinina	Camphor	ip3	Linalool	Sacarosa	Sucralosa
1	1.19928334	0.21652733	0.18681602	0.23662334	0.11438215	1.6625081
2	1.85328617	2.54964182	0.3243513	5.26194795	1.07267513	1.35738423

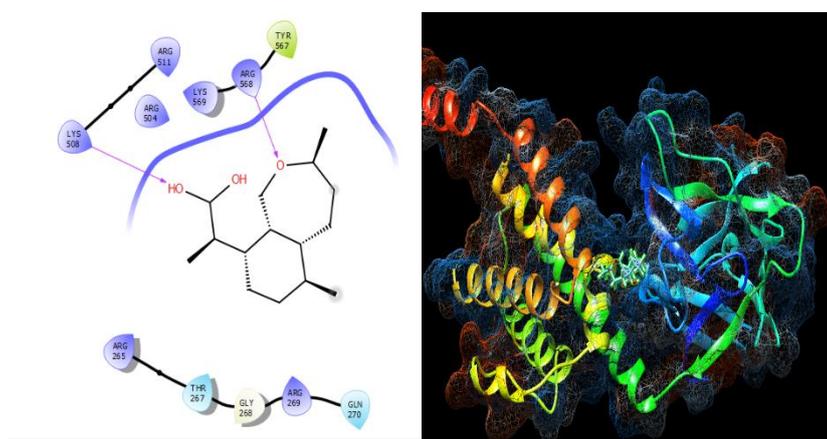


Figura 49. Artemisinina en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

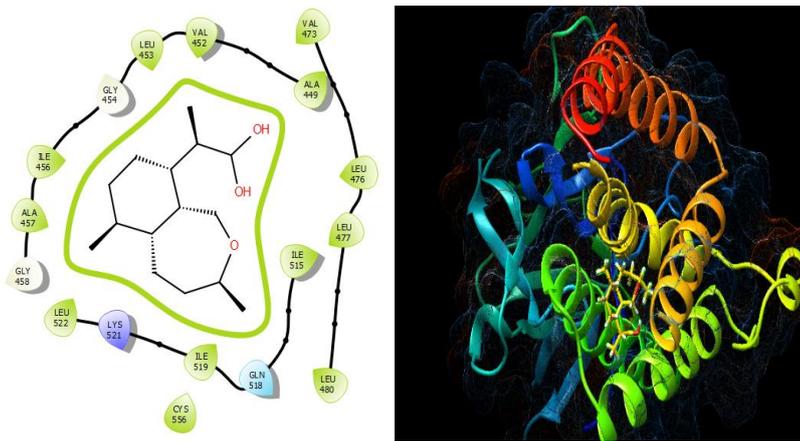


Figura 50. Artemisinina en interacción con el receptor 1N4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.

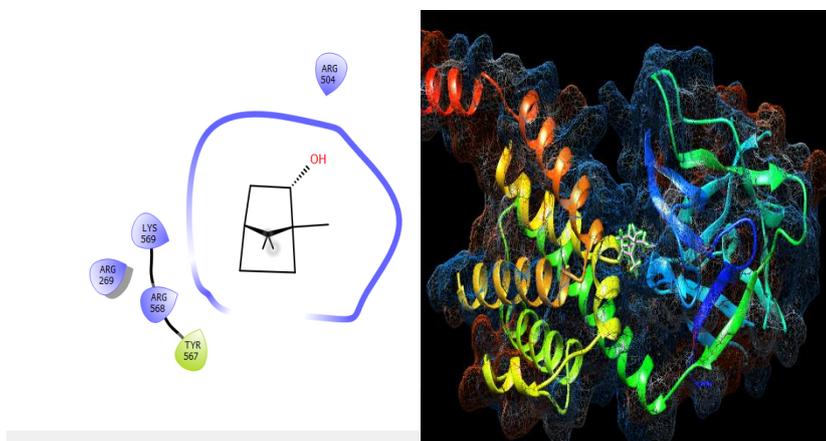


Figura 51. Camphor en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

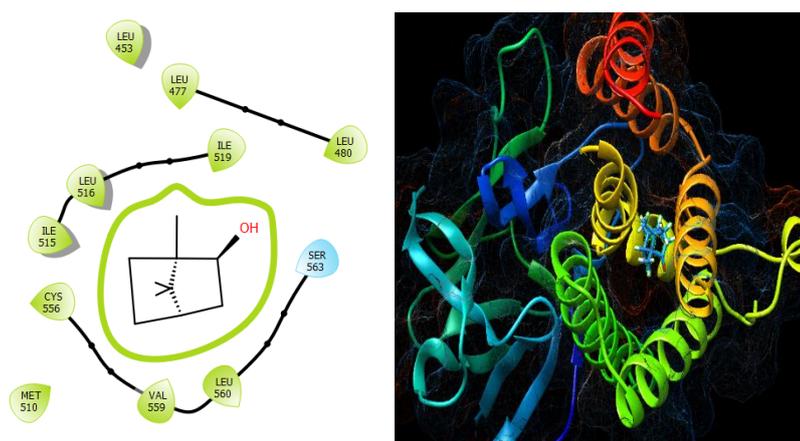


Figura 52 Camphor en interacción con el receptor 1N4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.

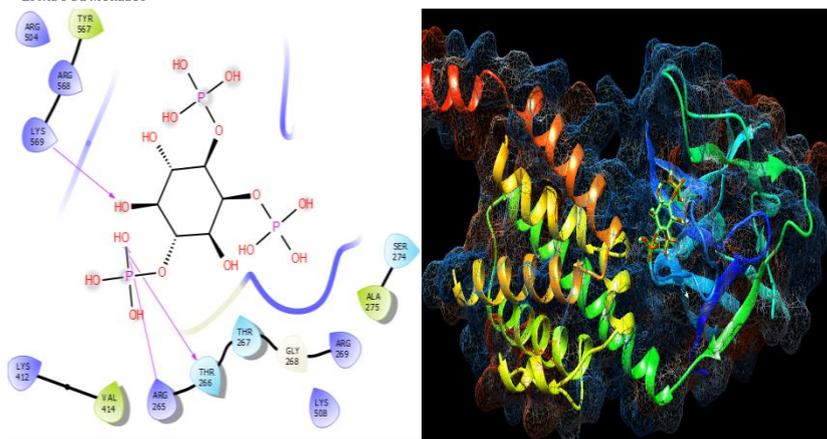


Figura 53. Inositol triphosphate en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

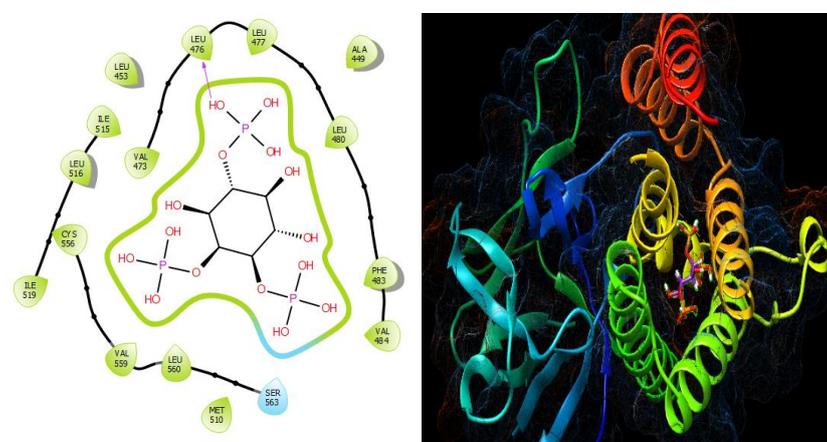


Figura 54. Inositol triphosphate en interacción con el receptor 1N4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.

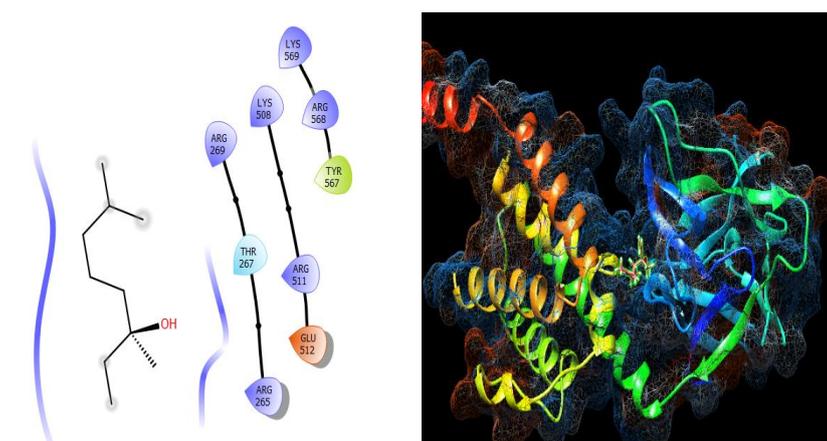


Figura 55. Linalool en interacción con el receptor 1N4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

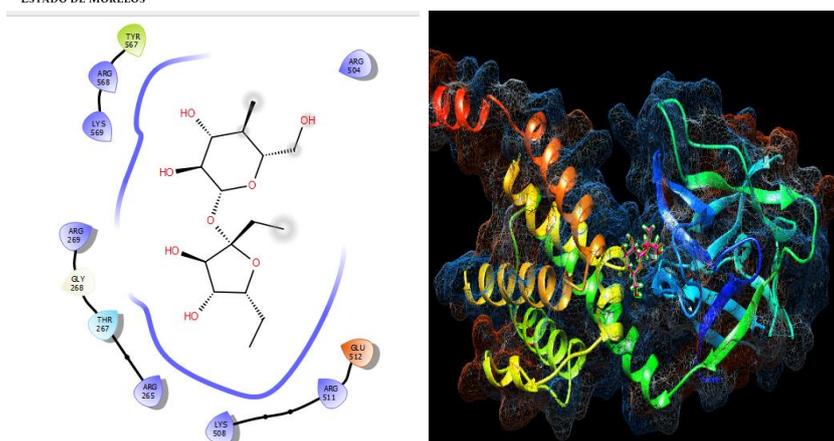


Figura 59. Sucralosa en interacción con el receptor IN4K en el primer sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

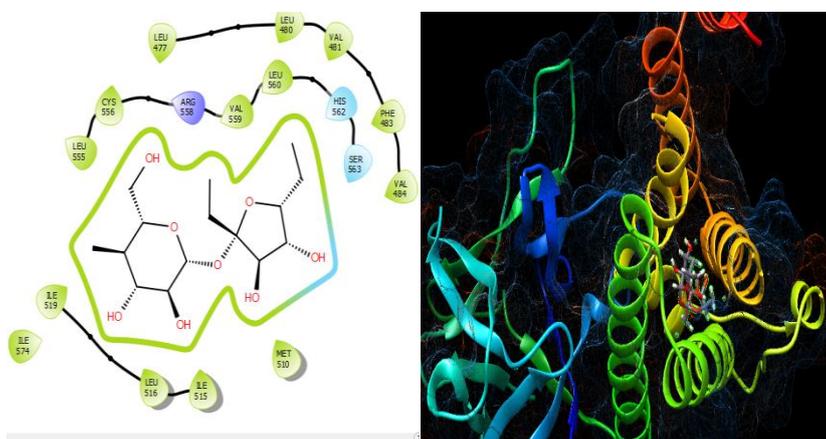
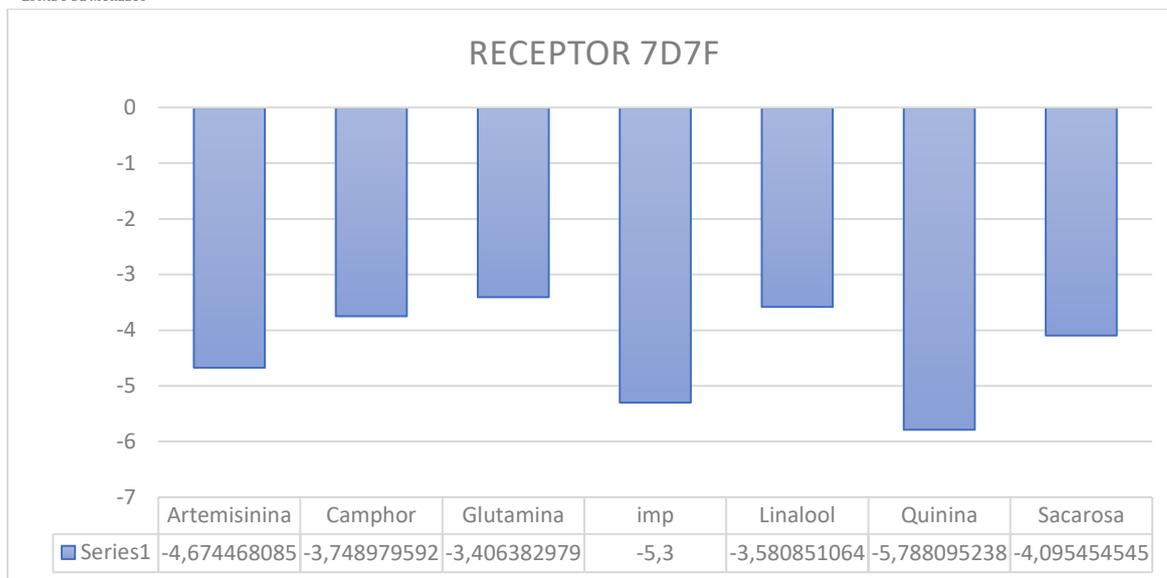


Figura 60. Sucralosa en interacción con el receptor IN4K en el segundo sitio de unión a inositol. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado dentro del receptor.

5.3.4 Estructura de PKD1L2/PKD2L1 en estado unido a Calcio 7D7F

El caso del recetor 7d7f, cuenta con un único sitio de interacción reportado, este localizado en el punto (142.018, 109.23, 153.541) dando lugar a las RMSD de la grafica 7.

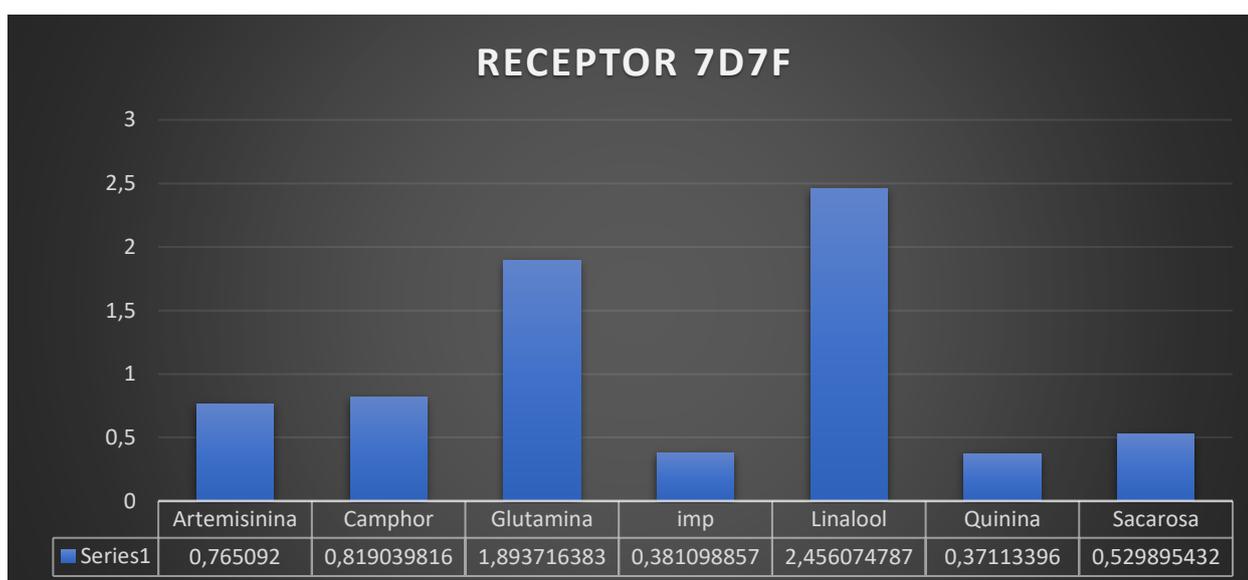


Gráfica 7. Energía de afinidad del receptor 7D7F.

En este receptor es posible comparar con el control positivo IMP y los controles de sabor dado a su baja desviación estándar (tabla 16).

Tabla 16. Desviación estándar de las energías de afinidad del receptor 7D7F.

Artemisinina	Camphor	Glutamina	imp	Linalool	Quinina	Sacarosa
0.820717447	0.05050763	0.12051386	4.4869E-15	0.12621289	0.03277701	0.02107071



Gráfica 8. RMSD de acoplamiento del receptor 7D7F.

En esta gráfica 8 se muestra que el receptor muestra un sitio de interacción estable para todas las moléculas, lo que nos da pie a poder diferenciar según su energía de afinidad previamente enunciada, conforme a la baja desviación estándar (tabla 17), la interacción se muestra en las figuras 61-67.

Tabla 17. Desviación estándar de las RMSD del receptor 7D7F.

Artemisinina	Camphor	Glutamina imp	Linalool	Quinina	Sacarosa
0.36370806	0.20925307	1.63807355	0.09613957	0.16325661	0.12323041

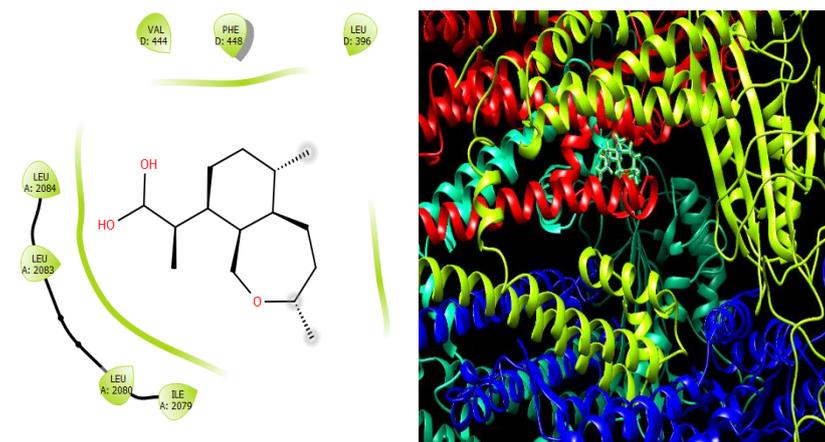


Figura 61. Artemisinina en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

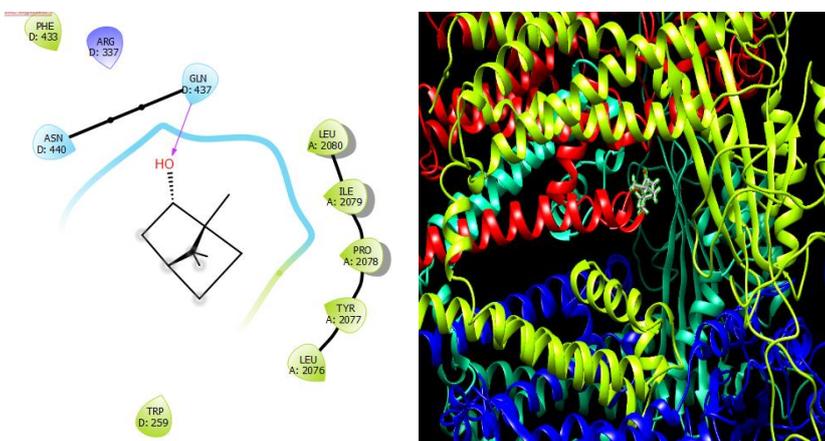


Figura 62. Camphor en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

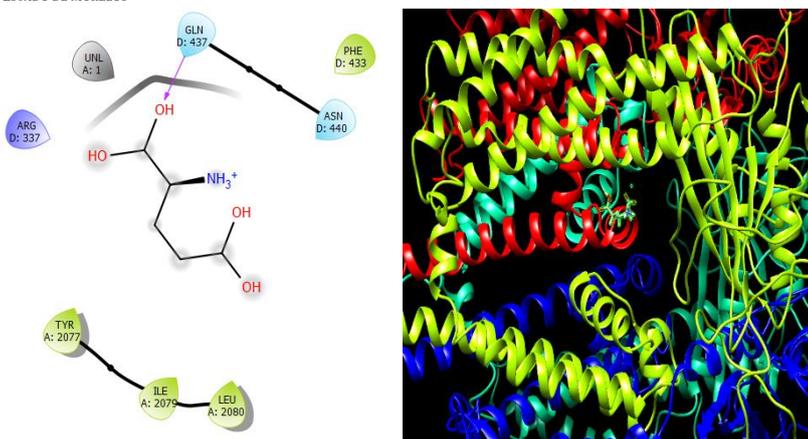


Figura 63. Glutamato en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

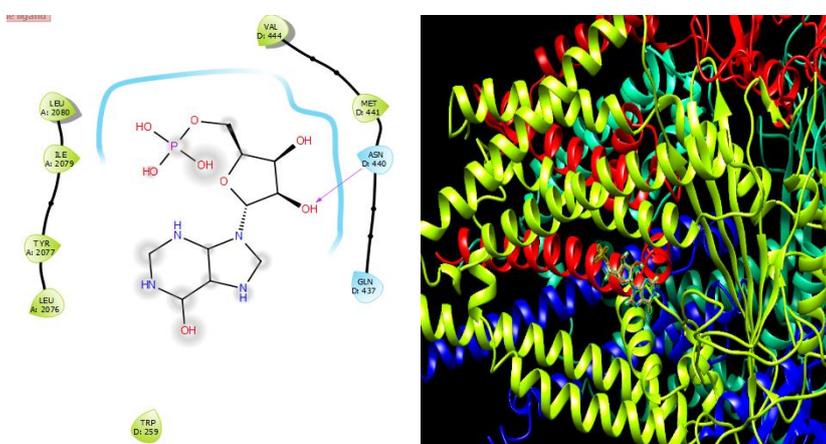


Figura 64. IMP en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

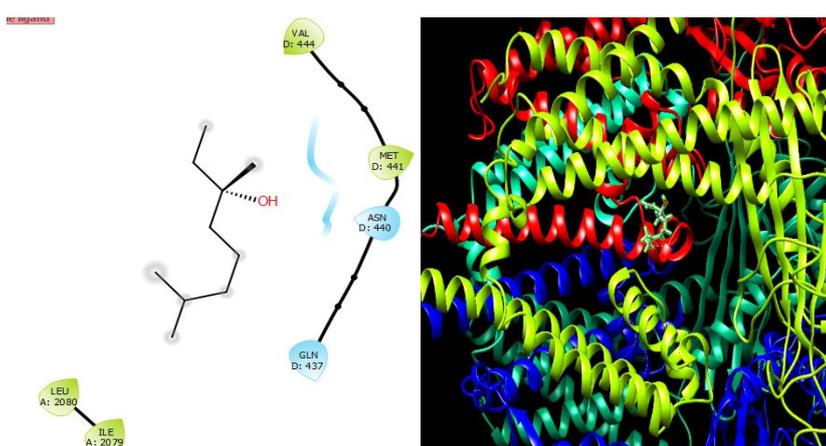


Figura 65. Linalool en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

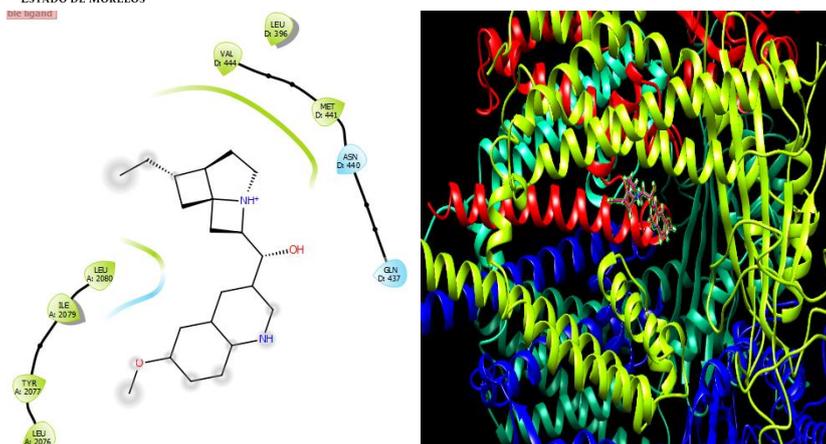


Figura 66. Quinina en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

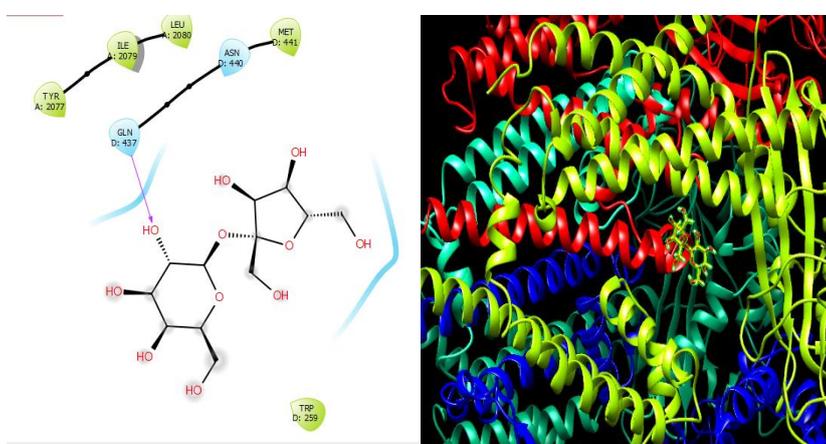
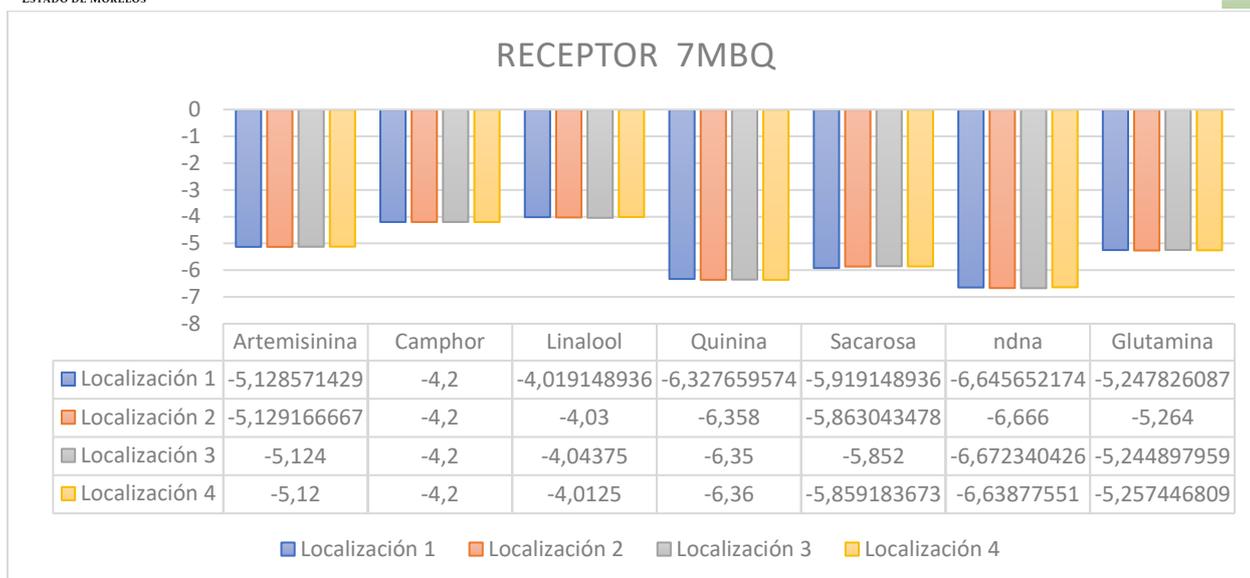


Figura 67. Sacaros en interacción con el receptor 7D7F. A interacción con los aminoácidos. B sitio localizado en un poro del receptor.

5.3.5 Estructura Crio-EM del pez cebra TRPM5 en presencia de Calcio 7MBQ

Y por último el receptor 7mbq cuenta con cuatro sitios de unión de un antagonista (NDNA), los cuales se localizaron en la cadena A (230.163, 195.873, 213.678), cadena B (195.868, 182.836, 213.682), cadena C (182.844, 217.130, 213.676) y en la cadena D (217.124, 230.158, 213.678).

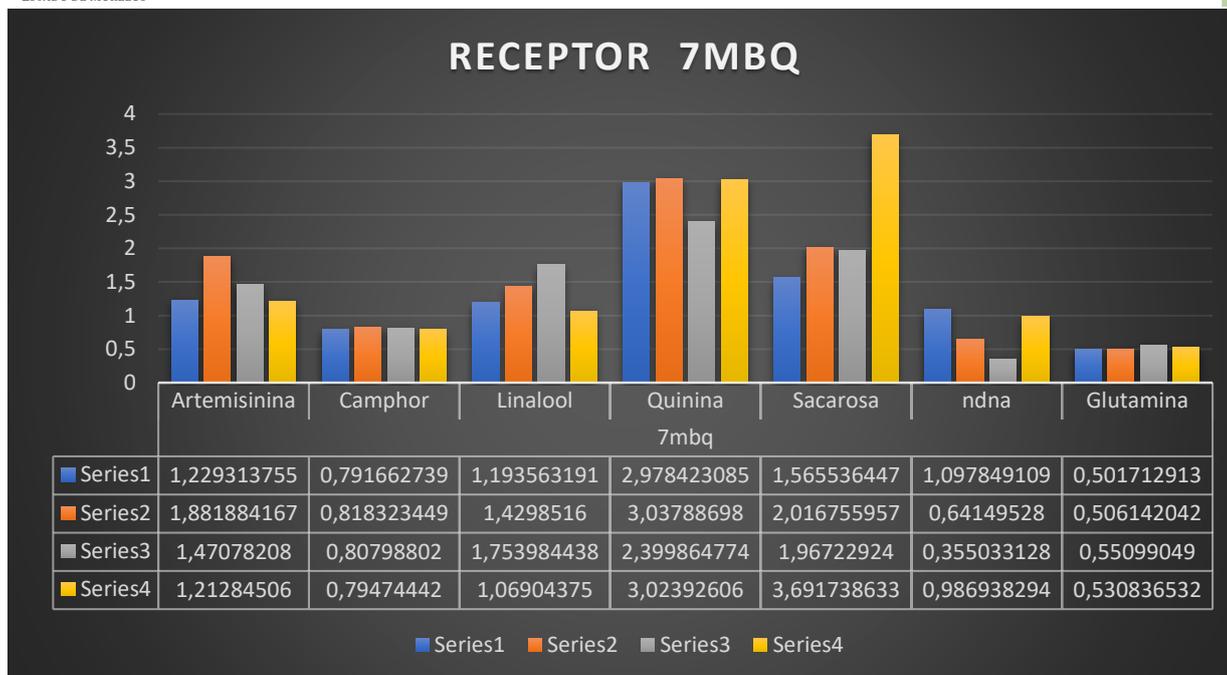


Gráfica 9. Energía de afinidad del receptor 7MBQ.

En este caso la energía de afinidad (grafica 9) debe de ser tomada en cuenta en su totalidad, debido a que todas se muestran a la misma altura en el eje z, y su desviación estándar es muy baja (tabla 18).

Tabla 18. Desviación estándar de las energías de afinidad del receptor 7MBQ.

	Artemisinina	Camphor	Linalool	Quinina	Sacarosa	ndna	Glutamina
1	0.045643546	2.694E-15	0.05762811	0.10571111	0.11541663	0.09822089	0.0505047
2	0.045933964	3.5895E-15	0.07071068	0.11795883	0.13056917	0.09391703	0.04848732
3	0.043141911	3.5888E-15	0.08227161	0.1092647	0.13738075	0.04521508	0.05025445
4	0.040406102	3.5888E-15	0.04892461	0.12121831	0.13372604	0.11693361	0.04997687



Gráfica 10. RMSD de acoplamiento del receptor 7MBQ.

Para tomar en cuenta de manera correcta la gráfica 10 (desviación estándar tabla 19), hay que aclarar que el principal control positivo es un inhibidor el NDNA. Las interacciones se muestran en las figuras 68-95.

Tabla 19. Desviación estándar de las RMSD del receptor 7MBQ.

	Artemisinina	Camphor	Linalool	Quinina	Sacarosa	ndna	Glutamina
1	1.21923303	0.21949927	1.25027146	2.02338421	1.54312678	1.84514029	0.17598703
2	1.55967704	0.21490718	1.55581976	1.95426916	1.65556614	1.2500735	0.17939795
3	1.36444564	0.20822027	1.79868538	2.26017715	1.71210616	0.15966291	0.16866917
4	1.20922554	0.22883679	1.10285613	1.93237833	0.87783879	1.88051452	0.16195771

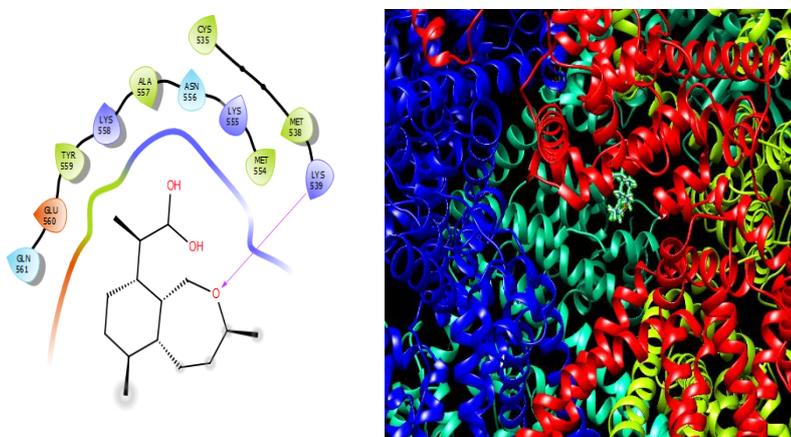


Figura 68. Artemisinina en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.

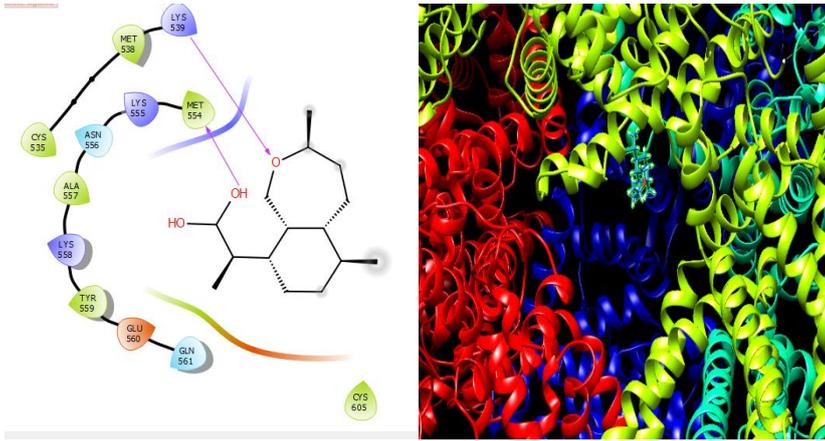


Figura 69. Artemisinina en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.

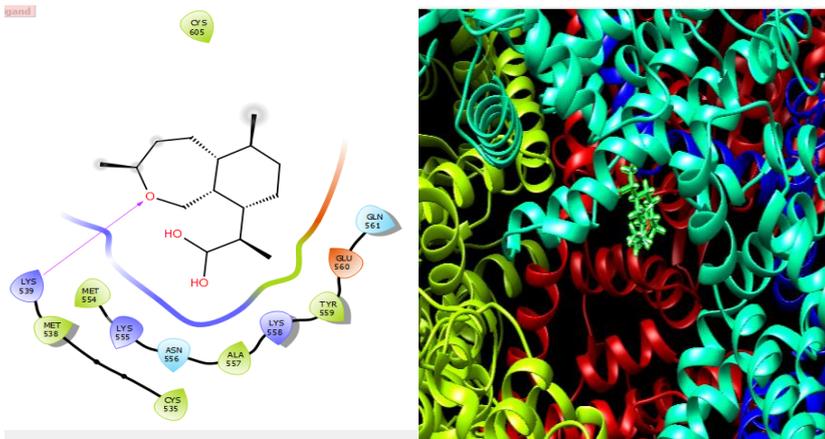


Figura 70. Artemisinina en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.

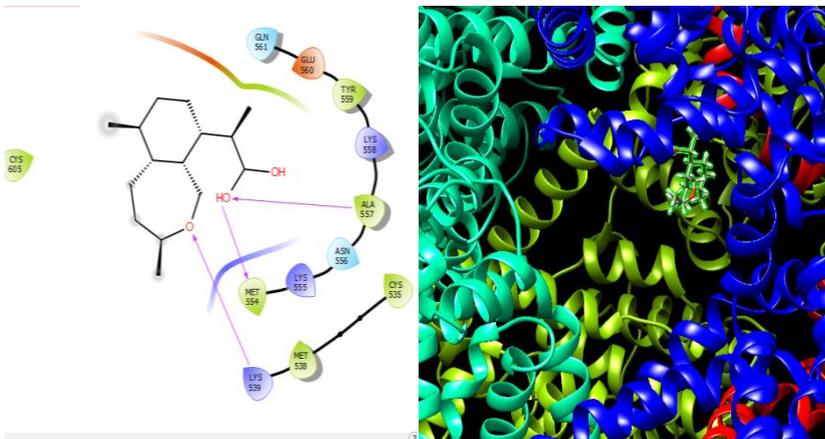


Figura 71. Artemisinina en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena.

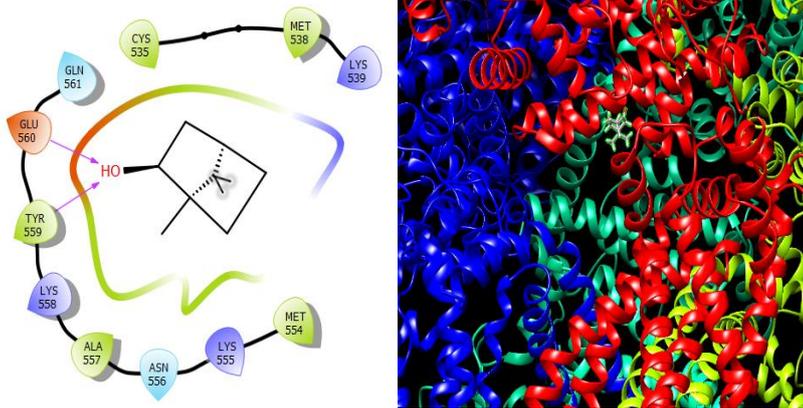


Figura 72. Camphor en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

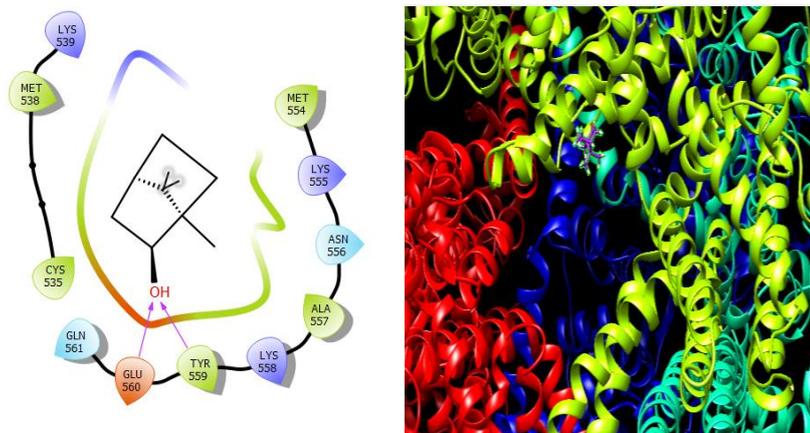


Figura 73. Camphor en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

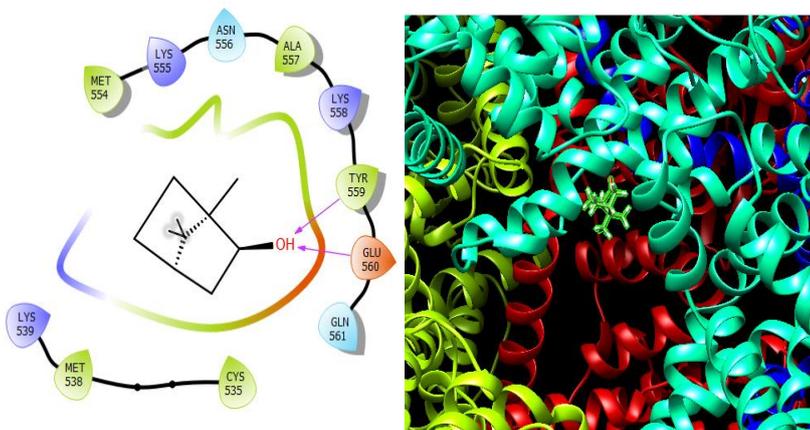


Figura 74. Camphor en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

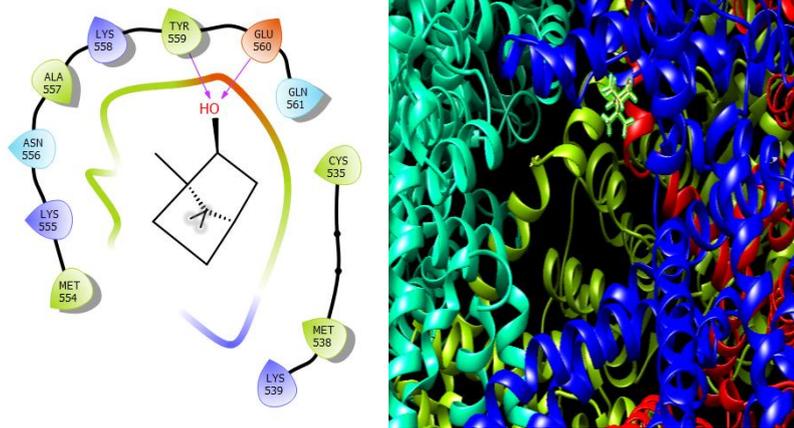


Figura 75. Camphor en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

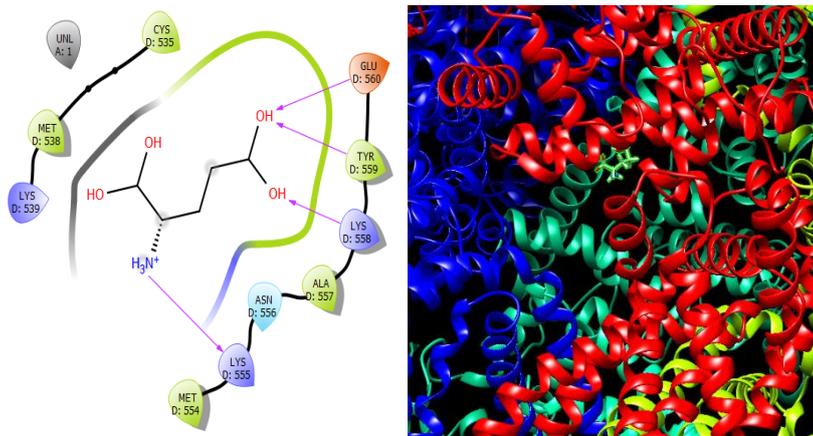


Figura 76. Glutamato en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

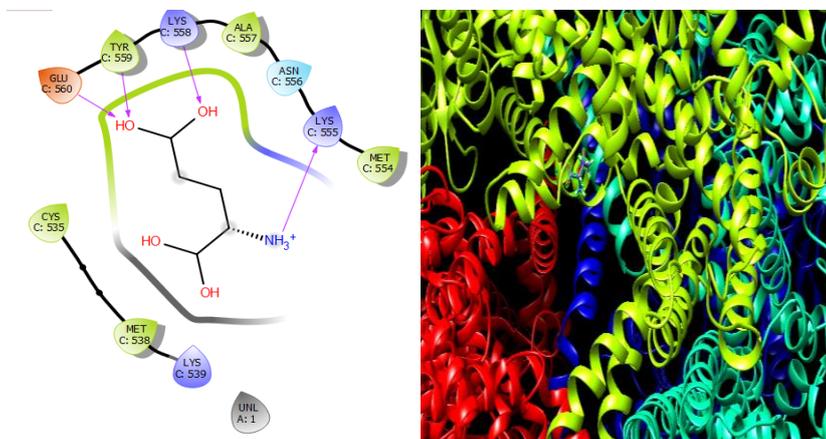


Figura 77. Glutamato en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

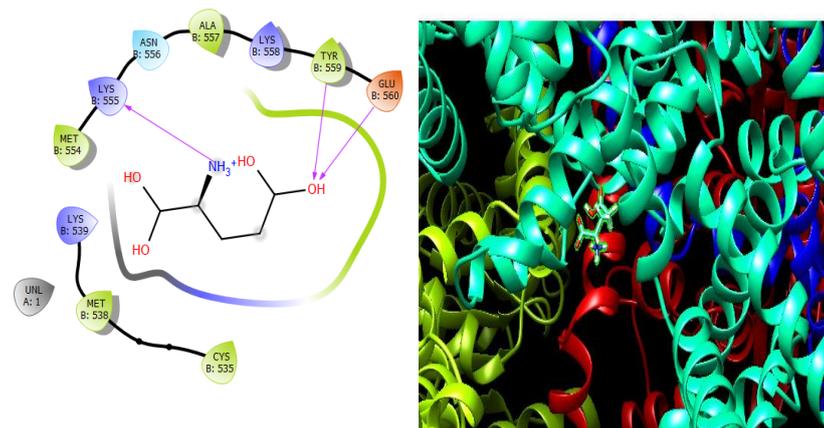


Figura 78. Glutamato en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

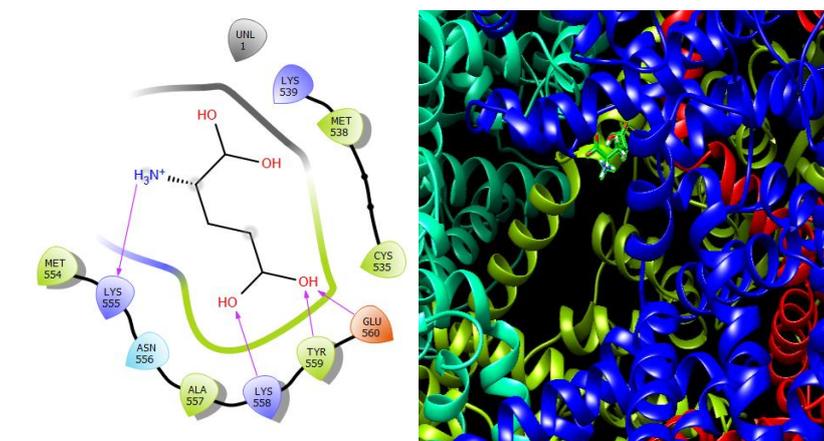


Figura 79. Glutamato en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

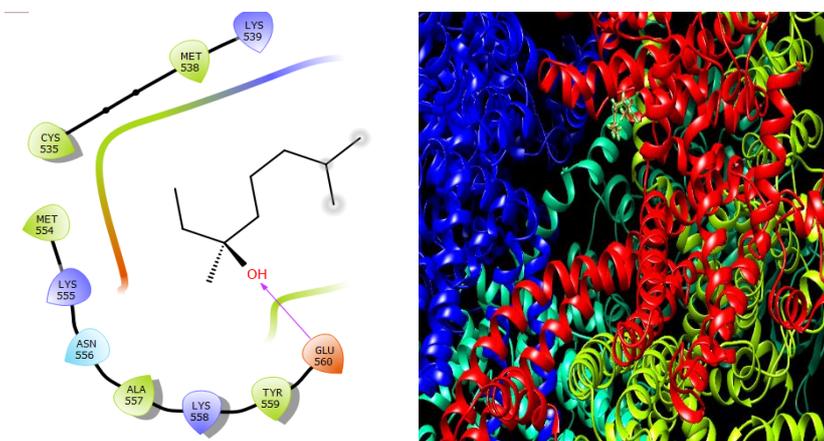


Figura 80. Linalool en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

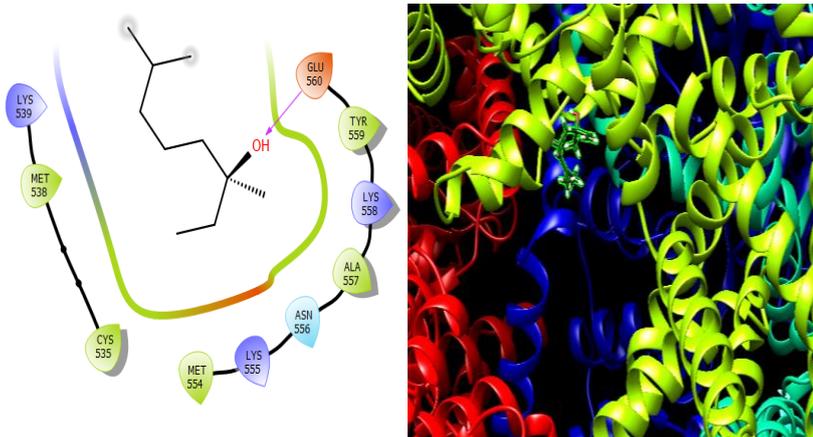


Figura 81. Linalool en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

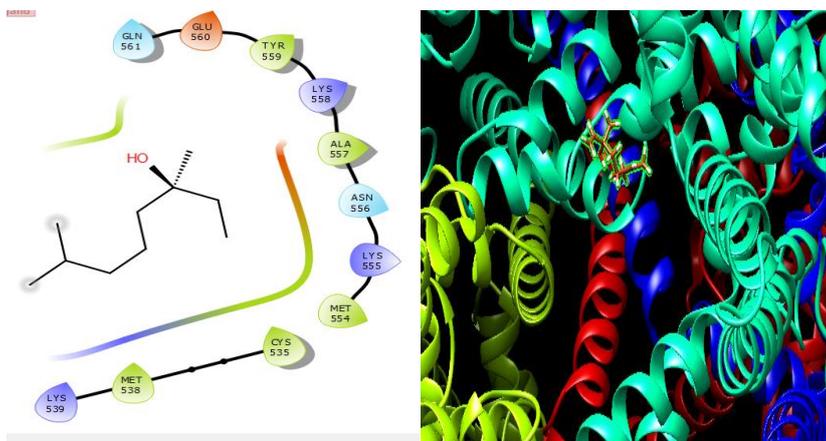


Figura 82. Linalool en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

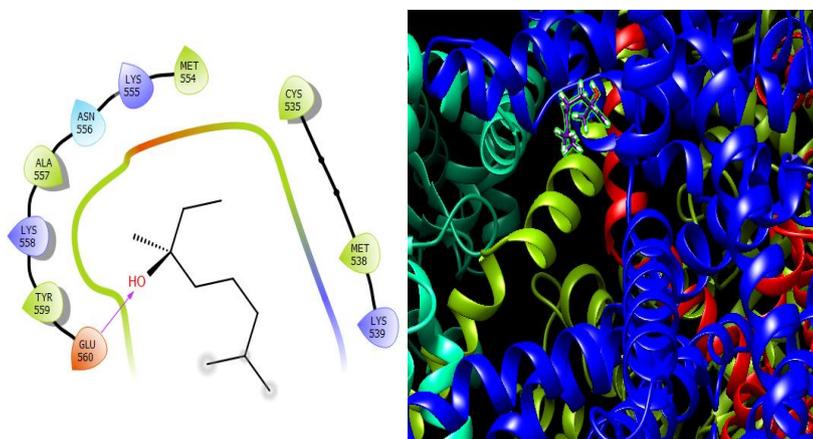


Figura 83. Linalool en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

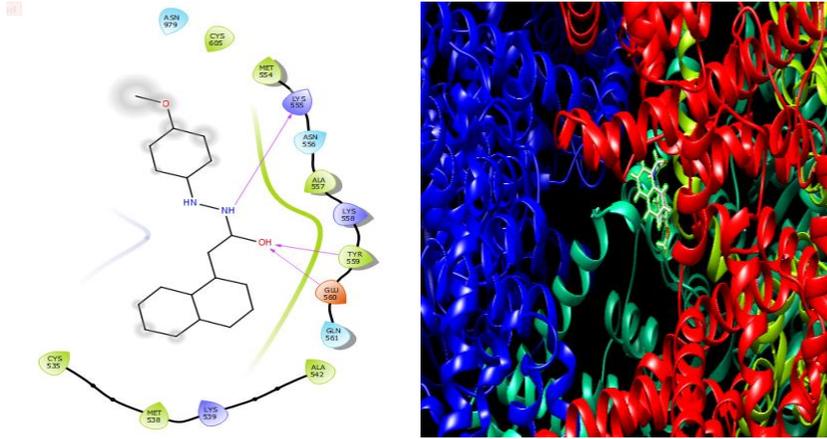


Figura 84. NDNA en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

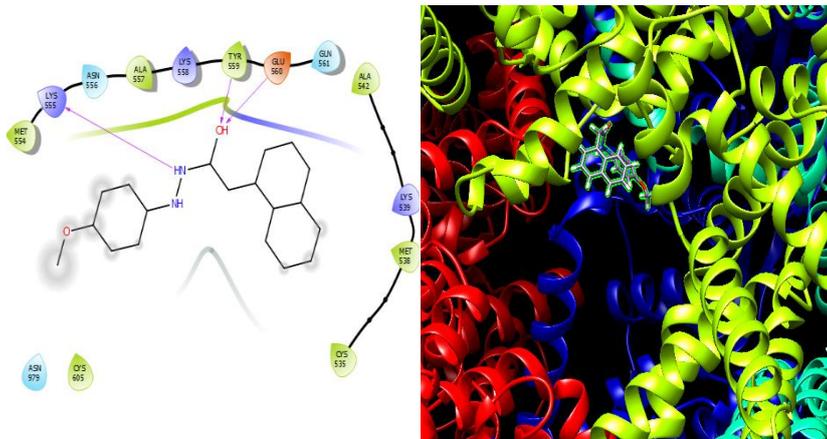


Figura 85. NDNA en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

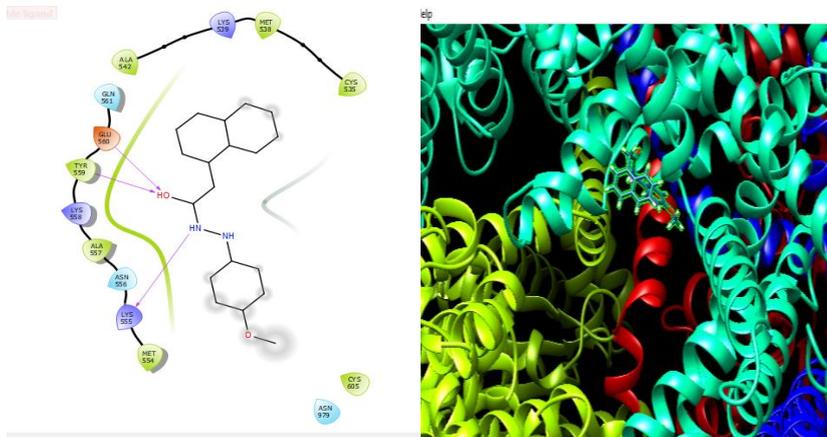


Figura 86. NDNA en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

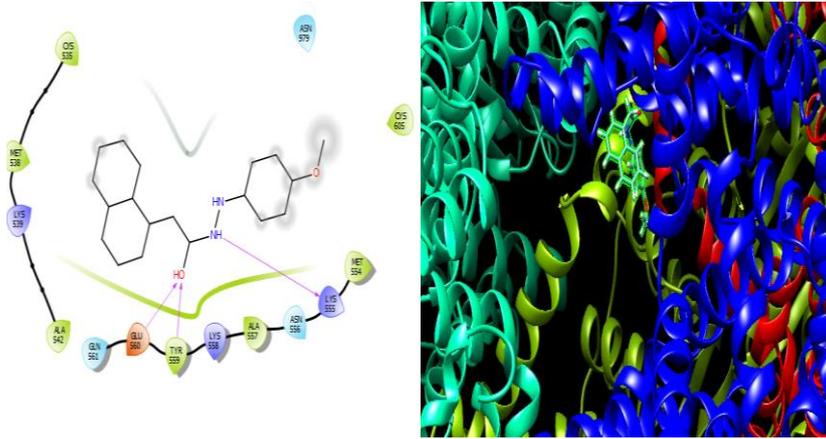


Figura 87. NDNA en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

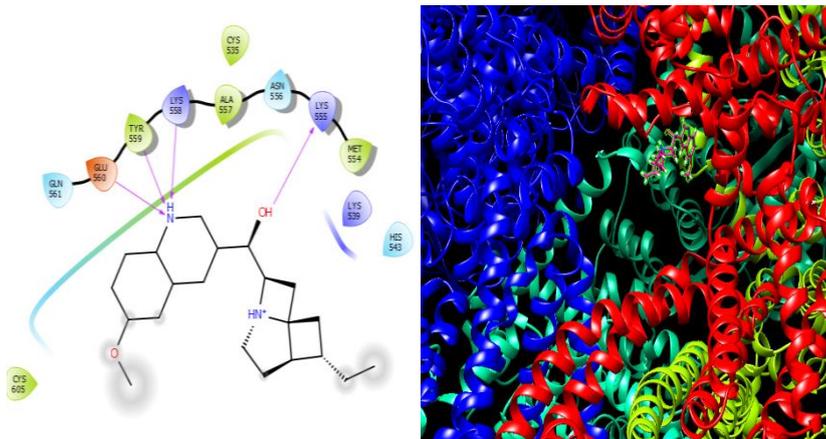


Figura 88. Quinina en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

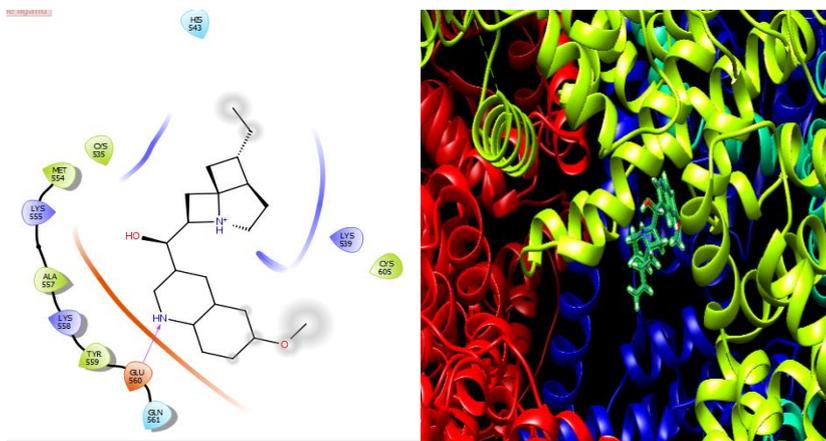


Figura 89. Quinina en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

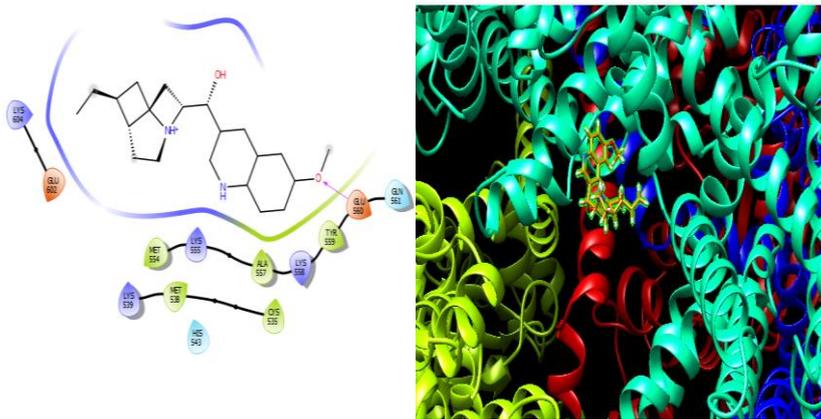


Figura 90. Quinina en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

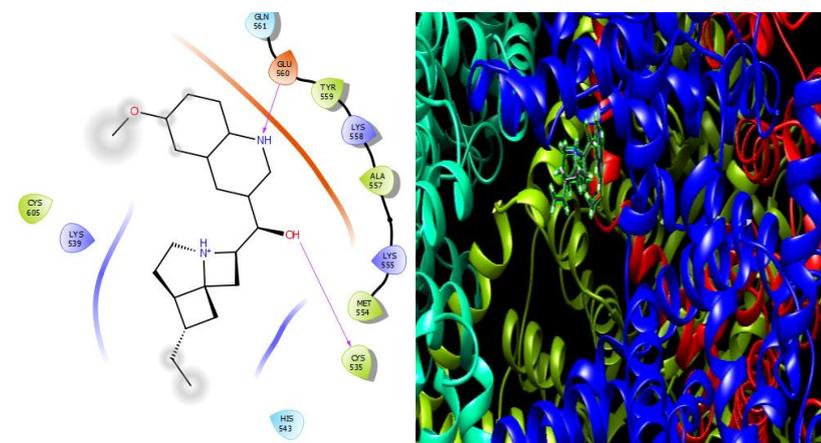


Figura 91. Quinina en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

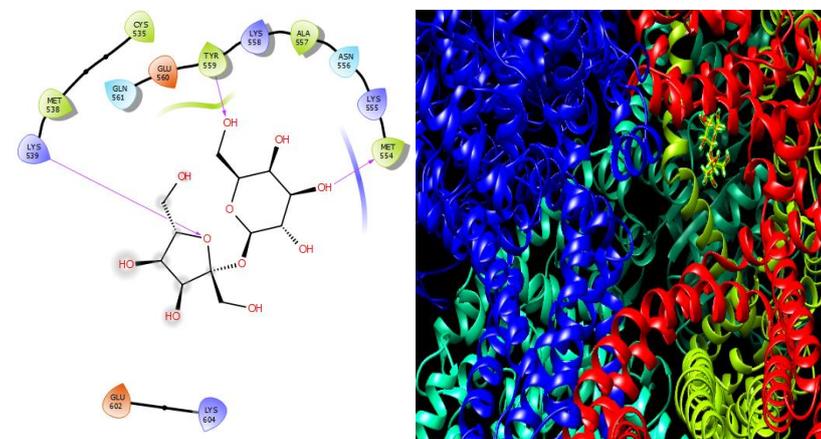


Figura 92. Sacarosa en interacción con la cadena A del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

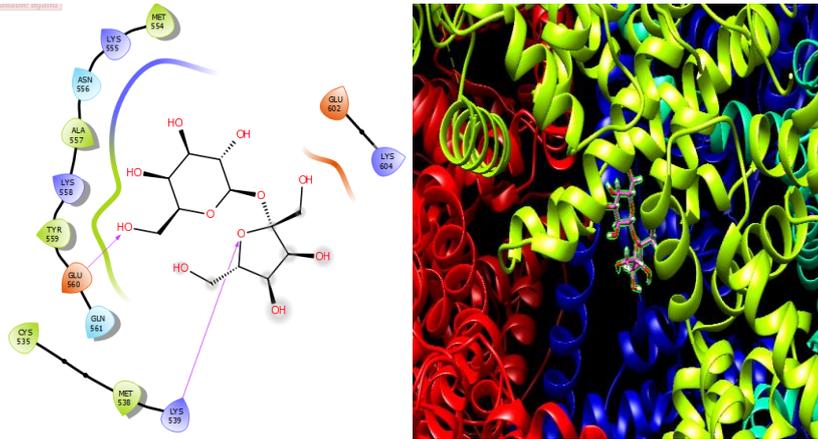


Figura 93. Sacarosa en interacción con la cadena B del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

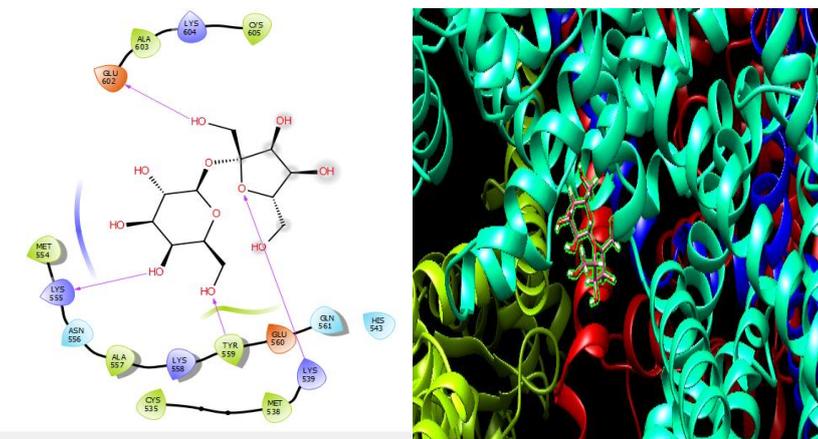


Figura 94. Sacarosa en interacción con la cadena C del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

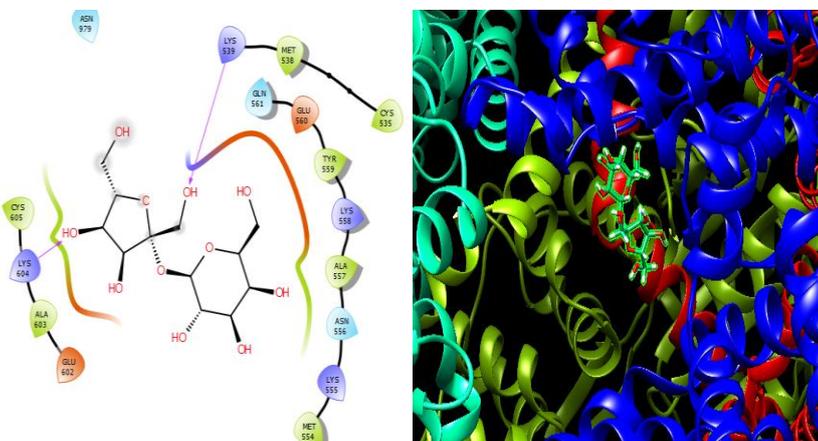


Figura 95. Sacarosa en interacción con la cadena D del receptor 7MBQ. (A) unión a ligando, (B) interacción en la cadena

6. DISCUSIÓN

6.1 PLANTAS

6.1.1 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

La *Artemisia annua* tiene características que ayudan a combatir la malaria, en especial aquella que ya genero una resistencia a diversos fármacos o que ya es un caso severo, sin embargo su único compuesto comercial es la artemisinina, el cual es relativamente caro por su dificultad para obtenerse y su alta demanda, ya que se encuentra acompañando otras terapias, de ahí que surgiera la necesidad de producir este compuesto de manera artificial, ya sea por fermentaciones o transformaciones químicas, hasta el uso de plantas genéticamente modificadas esto descrito por B. Liu (B. Liu et al., 2011). Se encuentra distribuida en Asia, Europa y norte América (Cavar et al., 2011; García Lavilla, 2019), la **artemisinina** se ha colocado en el mercado de drogas autorizadas para el tratamiento de la malaria, mas no en todos los países, por ejemplo en Japón surgió una incidencia antes de su entrada ya que los tratamientos principales se hacían mediante el uso de quinina, mefloquina y sulfadoxine/pyrimethamine, sin embargo, aun siendo tratados con ellos generaban síntomas severos, por lo cual se optó por los tratamientos combinados con artemisinina (Kano, 2010), es decir, es una alternativa viable que aumenta la posibilidad que aquellos que tengan este padecimiento en diferentes etapas, puedan revertir la sintomatología y atacar al parásito.

Mientras que la información de *Artemisia annua* se da a partir de los padecimientos antimaláricos, y encasillándose la mayor parte de su investigación, la *Artemisia ludoviciana* se ha llevado a la investigación no solo de un componente, si no del extracto completo para evaluar sus capacidades antibacterianas, antiparasitarias, antinociceptivas, antidiarreicas, de fertilidad tal y como lo han realizado diferentes autores (Calzada et al., 2010; Carvalho et al., 2011; Castillo-Juárez et al., 2009; Lopes-Lutz et al., 2008), lo cual nos indica que no ha generado la misma importancia debido quizás por no ser una especie con la que se tenga mucho comercio, sin embargo el nivel de investigación habla de por si de la importancia económica que tiene *A. annua* sobre *A. ludoviciana*, sin embargo, explorando los demás propósitos, se piensa que podría tener un impacto a la par.

Entonces podríamos comparar a estas especies desde su acción en cuanto al como atacan los síntomas de la malaria, o en su caso de problemas intestinales, ya que sabemos que ambas actúan a este nivel aliviando malestares. Esto anterior siendo sustentado en lo dicho dentro de las características etnomédicas.

6.1.2 USOS Y CARACTERÍSTICAS ETNOMÉDICAS

La *Artemisia annua* fue mencionada junto a otras 5000 hierbas, para ser preparadas en jugo y ser bebidas, del “libro de preinscripciones para tratamientos de emergencia” escrito en 340 a.C (Dionicia Gamboa, 2016; B. Liu et al., 2011; C. Liu, 2017). Lo que se utiliza en la preparación de los extractos es la parte aérea de la planta

(hojas y tallo), es llamada *Qinghaosu* o ajenjo dulce, es recordada al ser descrita por Li Shi-Zhen para el tratamiento de la malaria y otros desordenes en 1596 en su libro “compendio de materia medica” (Cávar et al., 2011; C. Liu, 2017; Ortiz Melón, 2011).

Su uso dentro de la MTCh está relacionado con tratamientos antimaláricos e infecciones parasitarias (Massiha et al., 2013), y se consume en infusiones (tés) los cuales hierben la parte aérea de la planta, lo cual ha generado una discrepancia si la artemisinina está presente debido a su forma de preparación (Van Der Kooy & Verpoorte, 2011), ya que podría ser termolábiles generaría una discrepancia, según de acuerdo con los métodos a través de los cuales es extraído a nivel industrial por medio de alcoholes y éter(Tu, 2016).

La *Artemisia annua* fue utilizada también para el tratamiento de las hemorroides por la dinastía Mawangui Han (168 BC) (C. Liu, 2017), es decir se le relaciono con padecimientos de fiebre intermitente, dentro de los padecimientos endémicos se recomendaba su uso para el tratamiento de convulsiones al haber estado en contacto con un cuerpo muerto o por posesión de espíritus demoniacos (Kano, 2010).

Para la *Artemisia ludoviciana* en México, también llamada estafiate, es una planta usada para tratar desordenes intestinales(Calzada et al., 2010), diabetes, dolores, esto registrado en el código de la Cruz-Badiano, es decir, que su uso viene siendo desde la época precolombina, descrita como una planta que ayuda a tratar el frio (Anaya-Eugenio et al., 2016; Andrade-Cetto, 2009; Ortiz-Palacios et al., 2017; Rzedowski & Calderón de Rzedowski, 1997), también es una planta que es utilizada por su cualidad frio-caliente, ya que se usa para el tratamiento de parásitos, regular la menstruación, purgante y en ocasiones para problemas renales (Alvarez-Quiroz et al., 2017), entre los “males” su uso para sacar el aire del ojo, y favorecedor del parto (Enrique et al., n.d.; Waizel-bucay & Waizel-haiat, 2019)

Mientras que en medicina china se considera de naturaleza caliente, de sabor picante, dulce y amargo, favorece la digestión, favorece a la circulación de la sangre, dolores abdominales, para la infertilidad femenina y reumatismo (Enrique et al., n.d.; Hernández Umaña, 2018)

Conforme al punto de vista etnomédico, tenemos que ambas plantas se encuentran para males generados por Espíritus malignos, es decir, que atenúa los dolores o tormentos, más ampliamente relacionados con padecimientos a nivel gastrointestinal. Sin embargo, la *Artemisia annua* es más utilizada en trastornos de emergencia. Mientras que el *Artemisia ludoviciana*, Se encuentra más ligada a padecimientos crónicos y que necesitan de cuidado a largo plazo. Cabe resaltar que ambas plantas se utilizan para sintomatología muy ligada a la malaria, pero también a diversos problemas parasitarios.

Para la MTMx la *Artemisa ludoviciana* presenta cualidades frías, y sabores amargos, sin embargo coincide con la *A. annua* en ser una planta dada en problemas gastrointestinales, por lo cual entraría en contradicción con lo que se percibe en el punto de la MTCh ya que estas plantas tiene un comportamiento dulce ligado a estabilizar la tierra, es decir, es una planta de naturaleza yan, elemento tierra y su sabor esperado sería el sabor

dulce, pero para lograr conformar el sabor hay que tomar en cuenta sus mecanismos de acción reportados. De ahí que es necesario comprender los mecanismos de acción en lo fisiológico.

6.1.3 SIMILITUDES DE ACCIÓN

El principal compuesto de *Artemisia annua* es la artemisinina que fue probada por la premio nobel de 2015 Tu YouYou (C. Liu, 2017), quien obtuvo que el extracto inhibe al 100% la actividad del parasito causante de la malaria en ratones y monos (B. Liu et al., 2011; C. Liu, 2017).

Pero no es el único compuesto con actividad terapéutica, ya que presenta diversos compuestos que se relacionan con actividad antimalárica, anti inflamatoria, antipirética, anticancerígena, antifúngica, antiparasitaria, antiasmáticas, anti úlceras y citotóxicas (Ćavar et al., 2011; García Lavilla, 2019; C. Liu, 2017; Ortiz Melón, 2011). Tiene así una actividad esquizonticida sanguíneo potente, una amplia actividad en contra de parásitos asexuados en todas sus etapas, y en cuanto a su toxicidad tanto la artemisinina como sus derivados, son seguros y tolerables (Santos Pérez, 2015), llevándolo a lo dicho por la medicina china y su interpretación, la planta tiene un posible efecto sobre el elemento tierra al estabilizar problemas al nivel gastrointestinal, y conforme a su toxicidad es posible que al momento de la prescripción deba de acompañarse de otras plantas para reducir su toxicidad como lo menciona Maciocia (Maciocia, 1989)

Se dice que los extractos de plantas con efectos antimicrobianos, en muchas ocasiones contienen compuestos polipropanoicos, aromáticos y de sesquiterpenicos, sin embargo, los que se consideran más importantes contra los microorganismos son los compuestos fenólicos, este les da una capacidad antioxidante y antimicrobiana a la vez (Massiha et al., 2013), esto es corroborado ya que la artemisinina es una lactona sesquiterpenica que ataca al parasito causante de la malaria.

En cuanto a la *Artemisia ludoviciana*, esta presenta una actividad anti nociceptiva, y anti inflamatoria debido a compuestos presentes como el camphor, que ayudan a tratar el frio, bronquitis y en algunas ocasiones dolores de garganta y cabeza, sus aceites presentan actividad hipoglucemiante (Aguilar-Contreras & Xolalpa-Molina, 2002; Anaya-Eugenio et al., 2014), anti hiperglucemiante, anti infeccioso, analgésico (Estrada-Soto et al., 2012), antipalúdico, anticancerígeno e antiinflamatorio (Anaya-Eugenio et al., 2016; Ruiz-Cancino et al., 1993), cabe resaltar que dentro de estos estudios no se hace mención de la artemisinina como compuesto presente, sin embargo, si contiene precursores metabólicos, los cuales podrían llevar a la producción de artemisinina en estados de madures posteriores a la poda de la cual se obtuvieron.

Por otra parte, todos estos efectos terapéuticos se obtienen de una preparación tradicional, es decir que es generada mediante la sinergia de aquellos que son identificados y no identificados aún, es decir, que conforme a la cosmovisión de ambas medicinas estos forman parte de un todo y se necesitan para lograr una mejor acción, de este conjunto de compuestos, solo la artemisinina ha Sido la excepción, por lo cual se le considera

de gran importancia en el momento del estudio, ya que podría tener un papel importante en la percepción del sabor correcto.

6.1.4 SIMILITUDES QUÍMICAS

La *Artemisia annua* contiene entre el 0.01 al 0.8 % de artemisinina, siendo esta una lactona sesquiterpénica con una inusual actividad como peróxido (García Lavilla, 2019; B. Liu et al., 2011), este compuesto ha sido extraído por diferentes métodos, de los cuales en los métodos tradicionales con presiones controladas ha alcanzado una eficiencia de hasta el 92.7% a 100 °C en 10 min de exposición al punto de ebullición (Van Der Kooy & Verpoorte, 2011), por lo tanto estaríamos hablando de un compuesto que no es termolábil, de esta manera corroborando que los efectos reportados en los escritos de la medicina tradicional podrían ser debido a la producción de la esta. Se describe que la mayor concentración se da en las tricomas, inflorescencias y zonas de nuevo crecimiento, por otra parte de acuerdo con recientes estudios la *Artemisia annua* posee la capacidad de producir compuestos fenólicos en la planta, resultando en una alta actividad antioxidante (C. Liu, 2017), por otra parte, se dice que sus compuestos son hidrolíticamente inestables, por lo cual se hace uso de sus derivados (Ferrer et al., 2016), si bien nos habla de una producción en zonas de crecimiento, no nos habla de la etapa fisiológica de la planta en sí, por lo cual, para futuras investigaciones podría ser un factor a considerar para verificar de esta manera los niveles de producción según la madurez de la planta.

Usualmente *A. annua* presenta Camphor, artemisia ketone, germacrene D and 1,8-cineole, pero este depende de la zona geográfica en donde se produzca la planta, así como su etapa de maduración (Ćavar et al., 2011), en extracciones con etanol y cloroformo han alcanzado niveles de camphor (48%), 1, 8 cineole (9.39%), camphene (6.98%) y spathulenol (4.89%) como los compuestos más altos (Massiha et al., 2013). Por lo anterior, al momento de comparar la productividad de ambas plantas, la geografía está jugando un papel importante, por lo cual hay que considerar la oportunidad de plasmar un estudio en invernadero con ambas especies y de esta manera producir los extractos de manera controlada.

La *Artemisia ludoviciana*, por su parte, ha tenido diversos estudios fitoquímicos, en los cuales se han aislado monoterpenos, sesquiterpenos (Jakupovic et al., 1991) y flavonoides (Y. Liu & Mabry, 1982) con importantes actividades biológicas, sin embargo, esta composición cambia de acuerdo a el área de colecta (principalmente en Canadá, EE.UU. y México (Baldemir et al., 2018), de acuerdo con su farmacología muestra actividad antibacterial (Cortés Alencaster, 2012), anti protozoaria, antiparasitaria (Baldemir et al., 2018; García et al., 2006), antidiarreica (Zavala-Sánchez et al., 2002) y de efectos relajantes en el musculo (Anaya-Eugenio et al., 2016), en este caso se confirma las actividades terapéuticas de las cuales se tiene conocimiento en la medicina tradicional.

Algunos de estos estudios se basan en los aceites esenciales de *A. ludoviciana*, de los cuales se caracterizaron por monoterpenos oxigenados, en concreto con (±)-camphor (21%), terpineol (18%), borneol (18%), terpine-4-ol (3.5%), 1,8-cineole (3.4%), lavender lactone (3.4%), isoborneol (2.4%), 6-camphenol (2.3%), trans-

sabinylyl acetate (2.2%), and bornyl acetate (2.2%)(Anaya-Eugenio et al., 2016; Collin et al., 2017; Lopes-Lutz et al., 2008; Waizel-bucay & Waizel-haiat, 2019; Zavala-Sánchez et al., 2002), en estos se encuentran sustancias con importancia terapéutica, los cuales fueron considerados para este estudio al encontrarse en altas concentraciones ya reportadas.

También tiene la presencia de algunos terpenos irregulares como artemisia alcohol and its acetate, yomogi alcohol, algunos guaianolides, particularmente leucomisin, achillin, austricin, matricaria y 4 H-1-benzopyran-4-one Así como algunos otros derivados (eupatilin, chrysosplenetin)(Collin et al., 2017), de estos últimos también se considera que tienen actividades terapéuticas pero dado a que se encuentran en menor concentración fueron descartados del estudio.

Ambas plantas son ricas en flavonoides, terpenos, sesquiterpenos y en su caso lactonas sesquiterpénicas, si bien no se ha reportado que la *Artemisa ludoviciana* presente a la artemisinina, si presenta amplia variedad de precursores de esta, por lo que es posible que se llegue a presentar en estudios cromatográficos posteriores o que la planta sea dirigida por selección masal visual, selección artificial o en cultivos de biorreactor, como alternativa de producción de mayor eficiencia.

Sin embargo, como el objetivo es la detección de sabores, se recurre a un método mediante receptores que nos permitan identificar esta característica para cada sustancia, por lo cual tomamos aquellas sustancias que se encuentran en mayor concentración ya que podrían influir de manera más significativa en la percepción de la señal del sabor.

6.2 Receptores

El receptor 5X2M tiene como función el señalar y ser parte del sistema inmune, extraído de pez cebra (*Oryzais latipes*), en un cristal visto a través de la difracción de rayos X, con una resolución de 2.21 Å (Berman et al., 2000), al ser un cristal con una buena definición sabemos que ayudara al proceso de acoplamiento, aun así recibió el mismo tratamiento que los demás receptores y sustancias para reducir el error experimental, a su vez se sabe que esta estructura está presente en vertebrados, aves, pescados y mamíferos, recibe también estímulos como parte de los receptores de la cavidad oral, detectando de esta manera sabores, nutrientes y venenos, por lo que ahora podemos confirmar que se encarga de la identificación de compuestos con un potencial sensorial que registra sabores desde el punto de vista fisiológico. En particular las cadenas T1R2-T1R3 reconocen sabores dulces como el de la sacarosa siendo esta sustancia la que tiene un mayor potencial de activar este sabor (Servant et al., 2010), también detectando la sucralosa (esplenda) (Toda et al., 2013), mientras que cadenas de tipo T1R1-T1R3 a sabores salados o umami a partir del l-glutamato (Wu et al., 2012), es decir, que en conjunto las cadenas representan dos polaridades de sabor, por lo cual podría existir una similitud entre sustancias dulces y saladas si estas son detectadas en ambas cadenas. Mientras que, conforme a su sitio de acción, se dice que la región de unión al ligando ayuda a reconocer los respectivos sabores, dado a que esta cuenta con un aproximado de 500 residuos de aminoácidos (Jiang et al., 2004; Nuemket et al.,

2017), lo que nos indica una variedad amplia de aminoácidos con los cuales se podrían acoplar las sustancias según la polaridad de las mismas.

Conforme a los sabores que identifica este receptor, se sabe que ambos hacen que se perciba más atractiva la comida en los humanos, sin embargo, este tipo de receptores en los mamíferos no solo detectan los anteriores, sino que también detectan el sabor amargo, su funcionalidad radica en que inicia como receptor de membrana en el epitelio de la papila, para llevarlo a una sinapsis y generar una respuesta en el cerebro y el hipotálamo (Wu et al., 2012), por lo que, se sugiere que en investigaciones posteriores se evalúe esta actividad en mamíferos para confirmar su papel en la respuesta del apetito, ya que dentro del proceso se incluyó a la quinina como sustancia control debido a esta relación que guarda con el sabor amargo, sin embargo, al no presentar esa interacción estable por parte del control, descartamos la actividad, por ello el receptor solo es tomado en cuenta como detector de sabor dulce y salado. Y de acuerdo con lo descrito durante el experimento, no tiene diferencia significativa con otras T1Rs (proteínas acopladas a las proteínas G de membrana), T2Rs o TRPM5, la última a ser analizada más adelante.

De acuerdo con el acoplamiento este receptor cumple con lo dicho anteriormente, esto ya que presenta una estabilidad notable en los 3 sitios de unión con los controles positivos para el sabor dulce y salado, descartando la actividad del sabor amargo en la localización 3 dado aquel el control positivo de este (quinina) presenta una diferencia mayor en cuanto a su posición según la RMSD. Siendo de esta manera que el camphor y el linalool tengan una similitud bastante marcada con los controles positivos estables, cabe mencionar que, al no ser un receptor tan específico para un solo sabor, es necesario el análisis de los siguientes casos, ya que, a pesar de esta similitud, el receptor detecta más de un sabor, dando un grado de inespecificidad el cual es aclarado con aquellos receptores que solamente detectan glucosa o quinina.

En el caso de la proteína de membrana 7E9H, es un receptor de glutamato, propio del humano, sin embargo la resolución de 4 Å (Berman et al., 2000) puede resultar poco fiable debido a la baja resolución, es oportuno su manejo con minimización en el acoplamiento para reducir el error experimental, pero, por motivos del estudio es considerado al ser el único receptor al momento que fue obtenido de la especie humana.

Esta acoplada a proteínas G, y muestran 3 sitios de unión intracelular (Su et al., 2021a), fue denominada como una mGlu4, para esto las mGlu son consideradas llaves de traducción de señales químicas, estas pueden ser de tipo agónico o antagónico (Kniazeff et al., 2004), lo cual le genera una plasticidad sináptica (Tateyama et al., 2004), esto nos asegura que existe una respuesta a nivel cerebral con relación al sabor a partir de un receptor llave, independiente de la respuesta que se envíe.

Al ser este un receptor de glutamato nos indicaría que la detección del sabor por este receptor correspondería al umami-salado, por lo cual cabe destacar que como era de esperarse, el control positivo tuvo una estabilidad notable tanto en energía de afinidad como en RMSD. Por otra parte, la localización 1, tiene una energía de

afinidad positiva en todos los casos ya que se encuentra dentro del receptor, es decir, necesitan energía para interiorizarse, es decir, que tiene un gasto de energía lo que nos confirma que no podría tener una unión en ese sitio. Por otro lado, en la localización 2 se muestra un sitio de unión en la superficie la cual según el comportamiento del glutamato debería de liberar energía, esto quiere decir, que tanto la artemisinina como el camphor no tendrían esta afinidad, pero si el linalool ya que en ambas localizaciones presenta igual comportamiento, no obstante, sus posiciones de acoplamiento no son las esperadas según su desviación estándar y por ende no sería posible encasillarlo al cien por ciento en este sabor.

Para el receptor 1N4K, hablamos de un receptor de membrana extraído del *Mus musculus* por el método de rayos X (Berman et al., 2000) es un canal que se encuentra presente en humanos derivado de genes de mamíferos (Yoshikawa et al., 1996), sin embargo, no es extraído directamente de humanos, solo se hace la referencia a su similitud, y está relacionado con la actividad del inositol y que a su vez señala el proceso del movimiento de calcio que sucede en la membrana del retículo endoplasmático la cual se encarga de procesos relacionados con la proliferación celular, apoptosis, fertilización de las células se forma parte la memoria así como el aprendizaje (Bosanac et al., 2002), cabe señalar que el movimiento de calcio y los procesos de despolarización y polarización de membrana son mediados por estos receptores, por lo que la energía que está generando la simulación nos podría indicar la intensidad de la señal.

En este fue tomado como control positivo el Inositol, pero para fines de identificación de sabor también se tomó como positivo a la sacarosa y la sucralosa, debido a que el receptor es indicado con una relación al sabor dulce desde el PDB, los cuales tuvieron similar comportamiento en cuanto a la energía de afinidad, pero en la localización 2 las azúcares responsables de sabores dulces presentaron una cierta inestabilidad en comparación con el Inositol conforme a su posición de acuerdo con la RMSD. Pero tomando a consideración la actividad de las sustancias de *Artemisia ludoviciana*, el camphor es la única de las tres que presenta un comportamiento similar al Inositol, inclusive más estable que los azúcares, por lo cual sería un indicador que el camphor pertenece a este sabor tomando en cuenta su relación también con el receptor 5X2M.

El receptor 7d7f, está basado en un gen autosómico dominante de Humanos, esto nos quiere decir que es el gen más común. Es considerado ya que tiene un papel similar a los TRP en el control de procesos fisiológicos dependientes del movimiento del calcio. El PKD113 se encuentra en una alta concentración en las células del hígado y de los testículos, mientras que PKD2L1 regula la excitación neuronal, la mecano-recepción, así como procesos cerebro espinales del fluido en contacto con los nervios, así como lo es la homeostasis de calcio. Se dice que en combinación se pueden presentar en células receptoras de sabor y pueden tener un papel importante en la sensación del sabor ácido y muy posiblemente en el sabor amargo (Su et al., 2021b). De esta manera se sugiere que la expresión de estos genes sirva como un receptor de sabor. Sin embargo, no expresan sabores ni amargo, ni dulce ni umami, por lo que muy posiblemente no los involucre con el sabor ácido, ni el salado, también la combinación es responsable del sabor ácido. En diferentes mamíferos se expresan en las

células receptoras del sabor de las papilas y las células de tipo III. Se tiene que en estudios con ratones KO, estos genes son los responsables de la sensación ácida *in vitro* y se ha demostrado su actividad *in vivo*.

Este fue probado con su control que fue el IMP, y como control de sabor la quinina, por lo que si observamos las gráficas correspondientes notaremos que ambas sustancias se comportando e la misma manera y solo se diferencian por su energía de afinidad, mientras que el más parecido en cuanto a energía y estabilidad en si posición es el camphor, por lo cual, es muy posible que sea este su sabor conforme al acoplamiento, por el momento no fue posible hacer la simulación para corroborar el sabor acido debió a que es una interacción iónica de baja energía, lo que sugiere seguir trabajando con el receptor en estudios posteriores.

Para finalizar el receptor 7MBQ es un estructura de pez cebra en presencia de calcio se dice que la percepción del sabor en mamíferos (Berman et al., 2000) detecta la calidad de los alimentos y la señales eléctricas en cerebro pude expresar el papel se la detección de sabor, está ligada a cuando se expresa la TRPM5, es considerada como una llave del sabor dulce o mami y salado, actúan para señalar la elevación de calcio en el citoplasma despolarizando la membrana y haciendo que los canales CALHM1 envíe como neurotransmisor al ATP, este ATP baja a los receptores de P2X para que por medio de las neuronas gustativas codificar la señal al cerebro. Por otra parte, actual sobre la secreción de insulina activando a las células beta pancreática mientras que actúa en síndrome y desórdenes inmunológico sexto debido a su posible papel en tratamientos de desórdenes metabólicos obesidad y diabetes tipo 2 (Ruan et al., 2021). De aquí entendemos la relación que tiene el consumo de la *A. ludoviciana* con la diabetes y estos desordenes, por lo cual la actividad de este receptor nos podría explicar la relación entre el sabor y esta cualidad terapéutica a largo plazo.

La mayoría de los receptores de ese tipo no son específicos y su actividad con relación al calcio ese receptor se logra inhibir con NDNA(Ruan et al., 2021), es decir, que la actividad del sabor, nosotros suponemos que esta ligada a esta inactivación, lo cual da pie a que posteriormente se corrobore con algún activador de este mismo receptor.

Su importancia radica debido a que ese tipo de canales regulan la relación intracelular, la secreciones, la neurotransmisión y las expresiones genética (Tang et al., 2014).Esto quiere decir que juegan un papel un papel muy importante en el desarrollo de la especie teniendo una función adaptativa adentro de los nichos ecológicos(Nadezhdin et al., 2021), y al estar relacionado con el sabor en combinación con otros factores, nos puede dar una idea de nuevas rutas farmacológicas a nivel bucal.

Este fue probado no por su sustrato, si no por su inhibidor, por lo que hay que tomar en cuenta que su actividad en la detección del sabor debería de estar ligada en inhibir ciertos procesos metabólicos a nivel lingual. Se tomaron controles de sabor, pero aquel que se comportó más similar al control fue la quinina, por lo tanto, estaríamos hablando de un receptor amargo, y de igual manera que en casos anteriores, el camphor para los receptores de este sabor, presenta un comportamiento bastante parecido a diferencia de las demás sustancias

probadas teniendo en este caso menor diferencia a su vez con la artemisinina que esta entre los rangos de la sacarosa y el glutamato.

Debemos de considerar que los resultados están basados en una simulación que debió de ser controlada para ciertos parámetros y estos le dan validez a las lecturas generadas para cada receptor, las condiciones consideradas se enuncian a continuación.

6.2.1 ACOPLAMIENTO

Las condiciones de preparación se dieron con el fin de disminuir el error experimental, dado a que la definición de algunas de ellas era demasiado baja, por lo cual se trataron tanto a receptores como ligandos con 100 minimización.

La caja fue estándar para todos los ligandos con dimensiones de 15*15*15 esto dejo que las moléculas tuvieran una movilidad de todos los ejes, lo que permitió que tuvieran una posición natural en el sitio de unión.

Los sitios de unión fueron definidos conforma a bibliografía, por lo que, los resultados generados deben de ser corroborados con la misma y con posteriores estudios sensoriales, debido a que cada sustancia se comporta de manera diferente según su estructura de origen.

6.3 ¿QUÉ APLICACIÓN TIENE ESTE PROCESO EN FUTURAS INVESTIGACIONES EN FUNCIÓN DEL SABOR?

6.3.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Para la actividad biológica, es necesario realizar investigaciones similares a las hechas por Tu Youyou, para lograr extraer información etnomedicinal más a fondo de la *Artemisa ludoviciana*, no solamente a la par de *Artemisia annua* para una labor antimalárica, si no para cada uno de las actividades que se han estudiado previamente sus compuestos estando presentes en otras plantas medicinales, pero también el aislar cada componente para corroborar que la acción sea propia o en su caso se genere una acción sinérgica simple o compleja generando así nuevos Fito medicamentos.

6.3.2 POTENCIAL FARMACOLÓGICO

La importancia de la generación de nuevos Fito medicamentos es de gran importancia en la actualidad, debido a que como se dio con la artemisinina, los parásitos, microorganismos y agentes patógenos, están generando cada día más resistencia a los antibióticos, trayendo así a las llamadas “superbacterias”.

La modificación química de las sustancias provenientes de plantas como la dihidroartemisinina no es suficiente para frenar no solamente estas enfermedades causadas por agentes, también contra los padecimientos actuales como la resistencia a insulina de las personas diabéticas, hay que tomar en cuenta que la evolución de los nichos ecológicos es parte importante de esta farmacia verde, ya que las plantas medicinales podrían estar generando diferentes compuestos con un potencial mayor al de los fármacos sintéticos, pero que



debido a la falta de investigación de estas especies podrían quedar obsoletas o simplemente viéndose como remedios.

6.3.3 POTENCIAL COMERCIAL

La técnica que se utilizó para la identificación de sabores es similar a la encontrada en la patente (Elliot et al., 2011), la cual lleva a cabo la identificación un silicón del potencial para la activación de receptores cuyo papel biológico está dirigido a el movimiento de calcio en el retículo endoplasmático. Este método ya es de importancia comercial para la formulación de medicamentos con un mejor sabor para el consumidor.

Por otra parte, método propuesto es con fines comercial- educativo, ya que, si bien el método podría generar el desarrollo de edulcorantes en el sector alimenticio, también responde a las necesidades de fundamentar los posibles mecanismos de acción de una planta medicinal a partir de sus componentes moleculares aislados, dando paso a una investigación que podría potenciar el uso de las medicinas tradicionales y su aplicación en la medicina pública.

7. CONCLUSIONES

Podemos entonces concluir que, en el caso de la artemisinina, solo fue posible identificar parcialmente su sabor dulce en el receptor 7MBQ en comparación con la glucosa y el glutamato, sin embargo, no reacciono de manera igual a los receptores restantes.

En el caso del linalool, en dos receptores que identificamos para el sabor salado por su actividad con los receptores 5X2M en confirmado con el receptor 7E9H, este presenta una actividad importante, por lo tanto, se queda a la espera de corroborar su actividad sensorial *in vivo*.

Por otra parte, el camphor tuvo actividades en receptores dulces por los receptores 5X2M corroborado por 1N4K, y amargos por su actividad en los receptores 7D7F corroborado por el receptor 7MBQ, pero con una relación más marcada a sabor amargo debido a su comportamiento similar a la quinina, lo cual nos indica que, al ser un componente mayoritario, este debería de tener un papel importante en la percepción de uno de los sabores.

Cabe resaltar que la actividad biológica de cada receptor por separado nos indica cualidades que se reportan cuando el camphor está presente, pero también a lo dicho por la MTCh y la MTMx en cuanto a sus actividades terapéuticas, por lo cual se confirma que aquella planta en la cual se encuentre presente esté, tendrá actividades de regulación a nivel digestivo y contra desordenes metabólicos que estén ligados a los movimientos de calcio.

La cualidad del sabor *in silico* nos da una idea de la posible percepción, mas no es definitivo, por lo tanto, es necesario la corroborar con un análisis sensorial en un panel no entrenado y así obtener una conclusión completa no solo de cada sustancia, sino de el extracto de la planta debido a su posible acción sinérgica,

Es por ello que, hasta el momento podemos concluir que, a pesar de las interacciones que tenga cada sustancia por separado, el sabor que defina una planta medicinal es una cualidad intrínseca debido a sus actividades terapéuticas más que una cualidad sensorial.

8. REFERENCIA

- Afanador Llach, M. J. (2011). Nombrar y representar: escritura y naturaleza en el Códice de la Cruz-Badiano, 1552. *Fronteras de La Historia*, 16, 13–41.
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=83322609001>
- Aguilar-Contreras, A., & Xolalpa-Molina, S. (2002). La herbolaria mexicana en el tratamiento de la diabetes. *Ciencia*, julio-sept, 24–35.
- Ai, X., Hou, Y., Wang, X., Wang, X., Liang, Y., Zhu, Z., Wang, P., Zeng, Y., Li, X., Lai, X., Meng, X., & Li, Q. (2019). Amelioration of dry eye syndrome in db/db mice with diabetes mellitus by treatment with Tibetan Medicine Formula Jikan Mingmu Drops. *Journal of Ethnopharmacology*, 241(May).
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111992>
- Almaguer González, J. A. (2019, August). *LEY MARCO EN MATERIA DE MEDICINA TRADICIONAL - Propuesta elaborada para el Parlamento Latinoamericano*.
<https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/38477/LeyMarcoMedicinaTradicional.pdf>
- Alvarez-Quiroz, V., Caso-Barrera, L., Aliphath-Fernández, M., & Galmiche-Tejeda, A. (2017). Plantas medicinales con propiedades frías y calientes en la cultura Zoque de Ayapa, Tabasco, México. *Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 16, 428–454.
www.blacpma.usach.cl
- Anaya-Eugenio, G. D., Rivero-Cruz, I., Bye, R., Linares, E., & Mata, R. (2016). Antinociceptive activity of the essential oil from *Artemisia ludoviciana*. *Journal of Ethnopharmacology*, 179, 403–411.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.008>
- Anaya-Eugenio, G. D., Rivero-Cruz, I., Rivera-Chávez, J., & Mata, R. (2014). Hypoglycemic properties of some preparations and compounds from *Artemisia ludoviciana* Nutt. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(1), 416–425. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.051>
- Andrade-Cetto, A. (2009). Ethnobotanical study of the medicinal plants from Tlanchinol, Hidalgo, México. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(1), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.008>
- Arumugam, P., Gayatri-Priya, N., Subathra, M., & Ramesh, A. (2008). Anti-inflammatory activity of four solvent fractions of ethanol extract of *Mentha spicata* L. investigated on acute and chronic inflammation induced rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26(1), 92–95.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2008.02.008>
- Axel Torres. (2020). *La herbolaria, medicina antigua y tradicional* | *Gaceta FM*. 2020.
<http://gaceta.facmed.unam.mx/index.php/2020/12/04/la-herbolaria-medicina-antigua-y-tradicional/>

- Baldemir, A., Karaman, Ü., İlgün, S., Kaçmaz, G., & Demirci, B. (2018). Antiparasitic efficacy of artemisia ludoviciana nutt. (asteraceae) essential oil for acanthamoeba castellanii, leishmania infantum and trichomonas vaginalis. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 52(3), 416–425. <https://doi.org/10.5530/ijper.52.3.48>
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., & Bourne, and P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (2009). *Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana Estafiate*. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=estafiate>
- Bosanac, I., Alattia, J. R., Mal, T. K., Chan, J., Talarico, S., Tong, F. K., Tong, K. I., Yoshikawa, F., Furuichi, T., Iwai, M., Michikawa, T., Mikoshiba, K., & Ikura, M. (2002). Structure of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor binding core in complex with its ligand. *Nature*, 420(6916), 696–700. <https://doi.org/10.1038/nature01268>
- Brown, G. D. (2010). The biosynthesis of artemisinin (Qinghaosu) and the phytochemistry of artemisia annua L. (Qinghao). *Molecules*, 15(11), 7603–7698. <https://doi.org/10.3390/molecules15117603>
- Calzada, F., Arista, R., & Pérez, H. (2010). Effect of plants used in Mexico to treat gastrointestinal disorders on charcoal-gum acacia-induced hyperperistalsis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(1), 49–51. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.12.022>
- Carrillo Esper, R., Lara Caldera, B., & Manuel Ruiz Morales, J. (2010). Hierbas, medicina herbolaria y su impacto en la práctica clínica ARTÍCULO DE REVISIÓN INTRODUCCIÓN. *Rev Invest Med Sur Mex*, 17(3), 124–130. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2010/ms103a.pdf>
- Carvalho, I. S., Teixeira, M. C., & Brodelius, M. (2011). Fatty acids profile of selected Artemisia spp. plants: Health promotion. *LWT - Food Science and Technology*, 44(1), 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.05.033>
- Castillo-Juárez, I., González, V., Jaime-Aguilar, H., Martínez, G., Linares, E., Bye, R., & Romero, I. (2009). Anti-Helicobacter pylori activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), 402–405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.021>
- Ćavar, S., Maksimović, M., Vidic, D., & Parić, A. (2011). Chemical composition and antioxidant and antimicrobial activity of essential oil of Artemisia annua L. from Bosnia. *Industrial Crops and Products*, 37(1), 479–485. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2011.07.024>

- Chavez, H., Vega, J., Sierra, D., Ramirez, S., & Hernández, Y. (2010). Fisiología del gusto. *Oral*, 11(35), 625–631.
- Chen, L.-L., Zhang, H.-J., Chao, J., & Liu, J.-F. (2017). Essential oil of *Artemisia argyi* suppresses inflammatory responses by inhibiting JAK/STATs activation. *Journal of Ethnopharmacology*, 204, 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.04.017>
- Coba, J. L. (2012). *La energía Yin y Yang de los alimentos, efectos en el cuerpo*. http://saludyambiente.uasb.edu.ec/images/salud/linea_9/documentos/Yin_Yang_alimentos_JLC.pdf
- Collin, G., St-Gelais, A., Turcotte, M., & Gagnon, H. (2017). Composition of the essential oil and of some extracts of the aerial parts of *Artemisia ludoviciana* var. *latiloba* Nutt. *American Journal of Essential Oils and Nature Products*, 5(2), 1–11. [https://doi.org/ISSN: 2321-9114](https://doi.org/ISSN:2321-9114)
- Cortés Alencaster, A. (2012). *Estudio del efecto anti-Helicobacter pylori del extracto acuoso de Artemisia ludoviciana subsp. mexicana*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Dalmau-Santamaria, I. (2018). Theoretical basis for the clinical practice of acupuncture-Chinese medicine. In *Revista Internacional de Acupuntura* (Vol. 12, Issue 4, pp. 126–132). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.acu.2018.11.001>
- De Lizardi Parra, D., & Rojas Alba, M. (2012). *Medicina maya, sanación con todo para el todo (holística)*. http://www.tlahui.com/medic/medic34/herbolaria_medicina_maya.pdf
- Dionicia Gamboa, V. (2016). Artemisinina: un producto de la medicina tradicional China. *Acta Herediana*, 57, 48–50. <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/AH/article/viewFile/2800/2660>
- Dos Santos, É. R. Q., Maia, C. S. F., Fontes Junior, E. A., Melo, A. S., Pinheiro, B. G., & Maia, J. G. S. (2018). Linalool-rich essential oils from the Amazon display antidepressant-type effect in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 212, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.013>
- Elliot, J., Us, O. R., & Street, J. (2011). *European patent application (51)*.
- Enrique, R., Ch, F., Andr, V. E. Z. L., Laura, R. L., & Garc, Z. (n.d.). *Guía ilustrada de plantas medicinales en el valle de México*.
- Estrada-Soto, S., Sánchez-Recillas, A., Navarrete-Vázquez, G., Castillo-España, P., Villalobos-Molina, R., & Ibarra-Barajas, M. (2012). Relaxant effects of *Artemisia ludoviciana* on isolated rat smooth muscle tissues. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2), 513–518. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.11.041>
- Fagetti, A. (2011). Fundamentos de la medicina tradicional mexicana. *Saberes Colectivos y Diálogo de Saberes En México*, 137–151.

https://d1wqxts1xzle7.cloudfront.net/37709377/7_Funda_medicina_tradici_mex-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1623697049&Signature=H8gQyzzYk3pwgkSEvQoLVXr3bz8Olvf0abTZ0i4qGjvfUjDkIU9RI5djQFVFM3ZPofhrvMIHqyHZULRonmvia1o9bC6wwnpSOMFWbzPxbzIU3tfqUeg19fyFWpDzc9g

- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>
- Fernández, L. F., Palomino, O. M., & Frutos, G. (2014). Effectiveness of *Rosmarinus officinalis* essential oil as antihypotensive agent in primary hypotensive patients and its influence on health-related quality of life. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), 509–516. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.006>
- Fernández, M. (2020). *Vista de Códice De la Cruz-Badiano*. <http://www.udualerreu.org/index.php/universidades/article/view/286/298>
- Ferrer, R., Molina, E., Montero, K., Oliveros, S., & Parra, Y. (2016). Quimioterapia antimalárica. Mecanismos de acción y potenciales blancos moleculares. *Revista de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias*, 2(1), 1–19. [https://doi.org/ISSN: 2411-927X / RNPS: 2396](https://doi.org/ISSN:2411-927X/RNPS:2396)
- Fuentes, A., Fresno, M. J., Santander, H., Valenzuela, S., Gutiérrez, M. F., & Miralles, R. (2010). Sensorpercepción Gustativa: una Revisión. *Int. J. Odontostomat*, 4(2), 161–168.
- Fundación UNAM. (2020). *Complementos tradicionales a partir de la herbolaria | Fundación UNAM*. <https://www.fundacionunam.org.mx/unam-al-dia/complementos-tradicionales-a-partir-de-la-herbolaria/>
- García Lavilla, B. (2019). *Producción de artemisinina y sus derivados en Saccharomyces cerevisiae*. Universidad Complutense.
- García Regalado, G. (2014). *Plantas Medicinales de aguascalientes* (U. A. de Aguascalientes (Ed.); segunda ed). PIFI 2007. <http://www.uaa.mx/direcciones/dgdv/editorial/>
- García, S., Alarcón, G., Rodríguez, C., & Heredia, N. (2006). Extracts of *Acacia farnesiana* and *Artemisia ludoviciana* inhibit growth, enterotoxin production and adhesion of *Vibrio cholerae*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 22(7), 669–674. <https://doi.org/10.1007/s11274-005-9087-z>
- German Ávila, K., Grandez Velázquez, F., Guevara de la Cruz, K., Guevara Izquierdo, P., Guzmán Burgos, C., Horna Pinedo, V., Horna Rodríguez, A., & Inga Borjas, W. (2008). *Bioquímica II*.
- Guzmán-Maldonado, S. H., Díaz-Huacuz, R., & González-Chavira, M. (2017). *Plantas medicinales. La realidad de una tradición ancestral* (Folleto in). https://vun.inifap.gob.mx/VUN_MEDIA/BibliotecaWeb/_media/_folletoinformativo/1044_4729_Plantas_medicinales_la_realidad_de_una_tradición_ancestral.pdf

- Hassan Alin, M., Ashton, M., Kihamia, C. M., Mtey, G. J., & Björkman, A. (1996). Multiple dose pharmacokinetics of oral artemisinin and comparison of its efficacy with that of oral artesunate in falciparum malaria patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(1), 61–65. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(96\)90480-0](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(96)90480-0)
- Hernández Calderón, M. L., & Díaz Barriga Arceo, S. (2019). La bioquímica y Fisiología del Sabor. *Revista de Educación Bioquímica*, 38(4), 100–104.
- Hernández Umaña, H. (2018). *REVISIÓN DE LAS PLANTAS MEDICINALES MEXICANAS QUE SE HAN ESTUDIADO Y USADO DENTRO DE LA PRÁCTICA CLÍNICA DE MEDICINA TRADICIONAL CHINA, OBSERVADAS DURANTE EL PERÍODO DE PASANTÍA CON EL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL EN MÉXICO. MONOGRAFÍA*. Universidad Nacional de Colombia.
- Herrera, E., Galindo, R., Díaz, I. J., & Vargas, L. (2008). Los canales TRP y su participación en la termotransducción. *Revista de La Universidad Industrial de Santander. Salud*, 40(2), 110–119. <http://www.redalyc.org/pdf/3438/343835680006.pdf>
- Horváthová, E., Slamenová, D., Marsáľková, L., Sramková, M., & Wsólová, L. (2009). Effects of borneol on the level of DNA damage induced in primary rat hepatocytes and testicular cells by hydrogen peroxide. *Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 47(6), 1318–1323. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.03.002>
- Hou, J., Sun, T., Hu, J., Chen, S., Cai, X., & Zou, G. (2007). Chemical composition, cytotoxic and antioxidant activity of the leaf essential oil of *Photinia serrulata*. *Food Chemistry*, 103(2), 355–358. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.07.060>
- Iheagwam, F. N., Ogunlana, O. O., Ogunlana, O. E., Isewon, I., & Oyelade, J. (2019). Potential Anti-Cancer Flavonoids Isolated From *Caesalpinia bonduc* Young Twigs and Leaves: Molecular Docking and In Silico Studies. *Bioinformatics and Biology Insights*, 13, 1–16. <https://doi.org/10.1177/1177932218821371>
- INPI. (2018). *ACCIONES DE GOBIERNO PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LOS PUEBLOS INDÍGENAS*. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/461777/inpi-informe-2018.pdf>
- Jakupovic, J., Tan, R. ., Bohlmann, F., Boldt, P. E., & Jia, Z. J. (1991). SESQUITERPENE LACTONES FROM *ARTEMISIA LUDOVICIANA*. *Phytochemistry*, 30(5), 1573–1577.
- Janačković, P., Rajčević, N., Gavrilović, M., Novaković, J., Giweli, A., Stešević, D., & Marin, P. D. (2019). Essential oil composition of five *Artemisia* (Compositae) species in regards to chemophenetics. *Biochemical Systematics and Ecology*, 87(November), 103960. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.103960>

- Jayaraman, S., Manoharan, M., & Illanchezian, S. (2008). *In-vitro* Antimicrobial and Antitumor Activities of *Stevia Rebaudiana* (Asteraceae) Leaf Extracts. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(4), 1143. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v7i4.14700>
- Jiang, P., Ji, Q., Liu, Z., Snyder, L. A., Benard, L. M. J., Margolskee, R. F., & Max, M. (2004). *The Cysteine-rich Region of T1R3 Determines Responses to Intensely Sweet Proteins* * □. 279(43), 45068–45075. <https://doi.org/10.1074/jbc.M406779200>
- Kano, S. (2010). Artemisinin-based combination therapies and their introduction in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 16(6), 375–382. <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0077-1>
- Kniazeff, J., Bessis, A., Maurel, D., Ansanay, H., Prézeau, L., & Pin, J. (2004). *Closed state of both binding domains of homodimeric mGlu receptors is required for full activity*. 11(8), 706–713. <https://doi.org/10.1038/nsmb794>
- Küpeli Akkol, E., İlhan, M., Ayşe Demirel, M., Keleş, H., Tümen, I., & Süntar, İ. (2015). *Thuja occidentalis* L. and its active compound, α -thujone: Promising effects in the treatment of polycystic ovary syndrome without inducing osteoporosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 168, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.029>
- Li, R., Yang, J. J., Shi, Y. X., Zhao, M., Ji, K. L., Zhang, P., Xu, Y. K., & Hu, H. Bin. (2014). Chemical composition, antimicrobial and anti-inflammatory activities of the essential oil from Maqian (*Zanthoxylum myriacanthum* var. *pubescens*) in Xishuangbanna, SW China. *Journal of Ethnopharmacology*, 158(PART A), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.10.006>
- Li, X. J., Yang, Y. J., Li, Y. S., Zhang, W. K., & Tang, H. Bin. (2016). α -Pinene, linalool, and 1-octanol contribute to the topical anti-inflammatory and analgesic activities of frankincense by inhibiting COX-2. *Journal of Ethnopharmacology*, 179, 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.039>
- Liu, B., Wang, H., Du, Z., Li, G., & Ye, H. (2011). Metabolic engineering of artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua* L. *Plant Cell Reports*, 30(5), 689–694. <https://doi.org/10.1007/s00299-010-0967-9>
- Liu, C. (2017). Discovery and Development of Artemisinin and Related Compounds. *Chinese Herbal Medicines*, 9(2), 101–114. [https://doi.org/10.1016/s1674-6384\(17\)60084-4](https://doi.org/10.1016/s1674-6384(17)60084-4)
- Liu, Y., & Mabry, T. J. (1982). FLAVONOIDS FROM ARTEMISIA LUDOVICIANA VAR. LUDOVICZANA. *Phytochemistry*, 21(1), 209–214.
- Lopes-Lutz, D., Alviano, D. S., Alviano, C. S., & Kolodziejczyk, P. P. (2008). Screening of chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia* essential oils. *Phytochemistry*, 69(8), 1732–1738. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.02.014>

- López Luengo, M. T. (2003). Las plantas medicinales en la medicina tradicional china | *Offarm*. *Offarm*, 22, 100–102. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-plantas-medicinales-medicina-tradicional-13043202>
- López Luengo, M. T. (2003). Las plantas medicinales en la medicina tradicional china. *Offarm*, 22, 100–102.
- Maciocia, G. (1989). *Los fundamentos de la Medicina China. Un texto de consulta de Acupuntores y Fitoterapeutas* (Española). [https://doi.org/ISBN 972-98228-1-6](https://doi.org/ISBN%20972-98228-1-6)
- Martino, V. S., & Sülsen, V. P. (2019). *LACTONAS SESQUITERPÉNICAS: PROMISORIO GRUPO DE COMPUESTOS NATURALES BIOACTIVOS*.
- Massiha, A., Khoshkholgh-pahlaviani, M. M., Issazadeh, K., Bidarigh, S., & Zarrabi, S. (2013). Antibacterial Activity of Essential Oils and Plant Extracts of Artemisia (*Artemisia annua* L.) In Vitro. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 15(6), 14–18.
- Melis, M. S. (1995). Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 47(3), 129–134. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)01271-E](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)01271-E)
- Melis, M. S. (1999). Effects of chronic administration of *Stevia rebaudiana* on fertility in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 67(2), 157–161. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00081-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00081-1)
- Méndez-Hernández, A., Hernández-Hernández, A. A., López-Santiago, M. del C., & Morales-López, J. (2009). Herbolaria oaxaqueña para la salud. In *Revista Mexica de Agroecosistema* (Vol. 5, Issue 1). http://cedoc.inmujeres.gob.mx/documentos_download/101102.pdf
- Meza Ruiz, G. (1995). *Neurobiología de los sistemas sensoriales* (primera). universidad autónoma de México. https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=JYhZE_BuOcsC&oi=fnd&pg=PR14&dq=receptores+sensoriales+&ots=7SLFKVY4K7&sig=_NLvAtRrXEYE_CQM_ox2hJdREIU#v=onepage&q=receptores+sensoriales&f=false
- Miralies García, F., & Campos Vilarderbó, D. (2012). *Materia Medica II: Materiales academicos de Medicina China* (F. E. de MTC (Ed.)).
- Molina-Mendoza, J. L., Galván-Villanueva, R., Patiño-Siciliano, A., & Fernández-Nava, R. (2012). *Plantas Medicinales Y Listado Florístico Preliminar Del Municipio De Huasca De Ocampo, Hidalgo, México¹* / *Medicinal Plants and Preliminary Floristic List From the Municipality of Huasca De Ocampo, Hidalgo, México¹*. 34, 239–271. <http://www.redalyc.org/pdf/621/62123051012.pdf>
- Monjarás, M. Á. (2014). Medicina tradicional china: la clínica oriental y su relación con el paradigma

- psicológico occidental. *Psicología Iberoamericana*, 22(1), 72–80.
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=133944229009>
- Morales Puebla, J., Mingo Sánchez, E., & Caro García, M. (2009). Cavidad Oral, Faringe, Esófago: Fisiología del Gusto. *Libro Virtual de Formación En ORL, Capítulo 6*, 1–8.
<https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Nadezhdin, K. D., Neuberger, A., Nikolaev, Y. A., Murphy, L. A., Gracheva, E. O., Bagriantsev, S. N., & Sobolevsky, A. I. (2021). Extracellular cap domain is an essential component of the TRPV1 gating mechanism Kirill. *Nature Communications*, 2021, 4–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22507-3>
- Nanekarani, S., Goodarzi, M., & Heidari, M. (2012). The Effect of Different Levels of Spearmint (*Mentha Spicata*) Extract on Immune System and Blood Parameters of Broiler Chickens. *APCBEE Procedia*, 4, 135–139. <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.11.023>
- Nuemket, N., Yasui, N., Kusakabe, Y., Nomura, Y., Atsumi, N., Akiyama, S., Nango, E., Kato, Y., Kaneko, M. K., Takagi, J., Hosotani, M., & Yamashita, A. (2017). Structural basis for perception of diverse chemical substances by T1r taste receptors. *Nature Communications*, 8.
<https://doi.org/10.1038/ncomms15530>
- OMS | Nuevos medicamentos a partir de textos antiguos. (2013). *WHO*.
<https://www.who.int/bulletin/volumes/90/8/12-020812/es/>
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, & ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. (2017). *Medicina tradicional*.
- Ortiz-Palacios, L., Cervantes-Gutiérrez, V., & Chimal-Hernández, A. (2017). *Plantas medicinales de San Francisco Tlaltenco Tláhuac, Ciudad de México* (U. A. Metropolitana (Ed.); Primera).
- Ortiz Melón, J. M. (2011). El Premio Lasker, la medicina tradicional China y el descubrimiento de la artemisina. *Anales de La Real Academia Nacional de Farmacia*, 77(4), 13–16.
- Prieto, S., Garrido, G., González, J., & Molina, J. (2014). Actualidad de la Medicina Tradicional Herbolaria Actualidad de la Medicina Tradicional Herbolaria. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 35(November), 19–36. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181226086004>
- Rai, V. K., Sinha, P., Yadav, K. S., Shukla, A., Saxena, A., Bawankule, D. U., Tandon, S., Khan, F., Chanotiya, C. S., & Yadav, N. P. (2020). Anti-psoriatic effect of *Lavandula angustifolia* essential oil and its major components linalool and linalyl acetate. *Journal of Ethnopharmacology*, 261, 113127.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113127>
- Rashid, S., Rather, M. A., Shah, W. A., & Bhat, B. A. (2013). Chemical composition, antimicrobial,

- cytotoxic and antioxidant activities of the essential oil of *Artemisia indica* Willd. *Food Chemistry*, 138(1), 693–700. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.10.102>
- Rebollo, J., Olivero, J., & Reyes, N. (2013). New agents with potential leishmanicidal activity identified by virtual screening of chemical databases New agents with potential leishmanicidal activity. *Revista de La Universidad Industrial de Santander. Salud*, 45(1), 33–40.
- Reyes, A. E. (2008). *EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA* (Vol. 6, Issue 2). <http://www.redalyc.org/pdf/3757/375740243004.pdf>
- Ruan, Z., Haley, E., Orozco, I. J., Sabat, M., Myers, R., Roth, R., Du, J., & Lü, W. (2021). Structures of the TRPM5 channel elucidate mechanisms of activation and inhibition. *Nature Structural and Molecular Biology*, 28(7), 604–613. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00607-4>
- Ruiz-Cancino, A., Cano, A. E., & Delgado, G. (1993). Sesquiterpene lactones and flavonoids from *Artemisia ludoviciana* ssp. *mexicana*. *Phytochemistry*, 33(5), 1113–1115. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(93\)85032-M](https://doi.org/10.1016/0031-9422(93)85032-M)
- Ruiz-reyes, E., & Suarez, M. (2015). Lactonas sesquiterpénicas. Diversidad estructural y sus actividades biológicas. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 46(1), 9–24.
- Rzedowski, J., & Calderón de Rzedowski, G. C. (1997). Familia Compositae. Tribu Anthemideae. *Flora Del Bajío y Regiones Adyacentes*, 60, 1–93. http://www1.inecol.edu.mx/publicaciones/resumeness/FLOBA/Flora_60.pdf
- Sadgrove, N. J., & Jones, G. L. (2013). A possible role of partially pyrolysed essential oils in Australian Aboriginal traditional ceremonial and medicinal smoking applications of *Eremophila longifolia* (R. Br.) F. Muell (Scrophulariaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 147(3), 638–644. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.060>
- Salgado-Garciglia, R., Esquivel-Gutiérrez, E., Noriega-Cisneros, R., & Bello-González, M. Á. (2012). Plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana con propiedades antidiabéticas y antihipertensivas. *Revista de La DES Ciencias Biológico Agropecuarias*, 14(1), 45–52. <https://www.researchgate.net/publication/237082244>
- Sancho Valls, J., Bota Prieto, E., & De Castro Martín, J. J. (1999). *Introducción al análisis sensorial de los alimentos* (1ra ed.). https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=-cw1_dn02I8C&oi=fnd&pg=PA5&dq=receptores+sensoriales+&ots=fHLGK452Eq&sig=hMJmH2JRM_o8mqS_hrzkJGKQdSA#v=onepage&q=receptores+sensoriales&f=false
- Santos Pérez, A. (2015). *Farmacología de la malaria*. Universidad Complutense.

- Sebai, H., Jabri, M. A., Souli, A., Rtibi, K., Selmi, S., Tebourbi, O., El-Benna, J., & Sakly, M. (2014). Antidiarrheal and antioxidant activities of chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, *152*(2), 327–332. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.015>
- Servant, G., Tachdjian, C., Tang, X., Werner, S., Zhang, F., Li, X., & Kamdar, P. (2010). Positive allosteric modulators of the human sweet taste receptor enhance sweet taste. *107*(10), 4746–4751. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911670107>
- Shastry, R. P., Arunrenganathan, R. R., & Rai, V. R. (2020). Molecular characterization of enterocin EF35 against human pathogens and its in-silico analysis against human cancer proteins TOP1 and PI3K. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, *23*(December 2019), 101485. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101485>
- Shivanna, N., Naika, M., Khanum, F., & Kaul, V. K. (2013). Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *27*(2), 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.001>
- Skalicka-Woźniak, K., Walasek, M., Aljarba, T. M., Stapleton, P., Gibbons, S., Xiao, J., & Łuszczki, J. J. (2018). The anticonvulsant and anti-plasmid conjugation potential of *Thymus vulgaris* chemistry: An in vivo murine and in vitro study. *Food and Chemical Toxicology*, *120*, 472–478. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.045>
- Sol, E. G. (2017). *Del otro lado del espejo. Introducción a la farmacopea china*.
- Su, Q., Chen, M., Wang, Y., Li, B., Jing, D., Zhan, X., Yu, Y., & Shi, Y. (2021a). Structural basis for Ca²⁺ activation of the heteromeric PKD1L3/PKD2L1 channel. *Nature Communications*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25216-z>
- Su, Q., Chen, M., Wang, Y., Li, B., Jing, D., Zhan, X., Yu, Y., & Shi, Y. (2021b). Structural basis for Ca²⁺ activation of the heteromeric PKD1L3/PKD2L1 channel. *Nature Communications*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-021-25216-Z>
- Tang, L., El-din, T. M. G., Payandeh, J., Martinez, G. Q., Heard, T. M., Scheuer, T., Zheng, N., & Catterall, W. A. (2014). Structural basis for Ca²⁺ selectivity of a voltage-gated calcium channel. *Nature*, *505*(7481), 56–61. <https://doi.org/10.1038/nature12775>
- Tateyama, M., Abe, H., Nakata, H., Saito, O., & Kubo, Y. (2004). Ligand-induced rearrangement of the dimeric metabotropic glutamate receptor 1 α . *11*(7), 2–6. <https://doi.org/10.1038/nsmb770>
- Toda, Y., Nakagita, T., Hayakawa, T., Okada, S., Narukawa, M., Imai, H., Ishimaru, Y., & Misaka, T. (2013). Two Distinct Determinants of Ligand Specificity in T1R1 / T1R3 (the Umami Taste Receptor)

*. 288(52), 36863–36877. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.494443>

- Tu, Y. (2016). Artemisinin—A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World (Nobel Lecture). In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 55, Issue 35, pp. 10210–10226). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/anie.201601967>
- Van Der Kooy, F., & Verpoorte, R. (2011). The content of artemisinin in the artemisia annua tea infusion. *Planta Medica*, 77(15), 1754–1756. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1271065>
- Waizel-bucay, J., & Waizel-haiat, S. (2019). Las plantas con principios amargos y su uso medicinal. ¿Un futuro dulce? Plants with bitter principles and its medicinal use. A sweet. *Anales de Otorrinolaringología Mexicana*, 64(4), 202–228. <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2019/aom194f.pdf>
- Waizel, B., Waizel Haiat, S., & Revilla Peñaloza, F. (2017). Herbal products , blood clotting and otorhinolaryngological surgery . *Anales de Otorrinolaringología Mexicana*, 62(2), 115–142.
- Wu, C., Du, L., Hu, L., Zhang, W., Zhao, L., & Wang, P. (2012). New acid biosensor for taste transduction based on extracellular recording of PKD channels. *IEEE Sensors Journal*, 12(11), 3113–3118. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2012.2210544>
- Xu, P., Du, S. Y., Lu, Y., Bai, J., Guo, Y. W., Du, Q., & Cao, Y. F. (2014). The effect of stroke and other components in Xing-Nao-Jing on the pharmacokinetics of geniposide. *Journal of Ethnopharmacology*, 152(2), 302–307. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.046>
- Yadavalli, R., Peasari, J. R., Mamindla, P., Praveenkumar, Mounika, S., & Ganugapati, J. (2018). Phytochemical screening and in silico studies of flavonoids from *Chlorella pyrenoidosa*. *Informatics in Medicine Unlocked*, 10(November 2017), 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2017.12.009>
- Yoshikawa, F., Morita, M., Monkawa, T., Michikawa, T., Furuichi, T., & Mikoshiba, K. (1996). *Mutational Analysis of the Ligand Binding Site of the Inositol 1 , 4 , 5-Trisphosphate Receptor* *. 271(30), 18277–18284.
- Zavala-Sánchez, M. A., Pérez-Gutiérrez, S., Pérez-González, C., Sánchez-Saldivar, D., & Arias-García, L. (2002). Antidiarrhoeal Activity of Nonanal, an Aldehyde Isolated from *Artemisia ludoviciana*. *Pharmaceutical Biology*, 40(4), 263–268. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.4.263.8465>
- Zhang, J. hua, Xin, H. liang, Xu, Y. ming, Shen, Y., He, Y. Q., Hsien-Yeh, Lin, B., Song, H. tao, Juan-Liu, Yang, H. yue, Qin, L. ping, Zhang, Q. yan, & Du, J. (2018). *Morinda officinalis* How. – A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 213(July 2017), 230–255. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.028>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Zheng, W. rong, Li, E. chang, Peng, S., & Wang, X. shang. (2020). Tu Youyou winning the Nobel Prize: Ethical research on the value and safety of traditional Chinese medicine. *Bioethics*, 34(2), 166–171. <https://doi.org/10.1111/bioe.12456>