

ISOFLAVONAS DE SOYA: ¿UNA NUEVA ESPERANZA PARA LAS MADRES EN LACTANCIA?

SOY ISOFLAVONES:
A NEW HOPE FOR BREASTFEEDING MOTHERS

Xquenda Ríos Aguilar (1)
Norma A. Caballero (2)*
Francisco J. Melendez (3)
María Eugenia Castro (4)

1. Estudiante de la Licenciatura en Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP
2. Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP, 72570, México
3. Laboratorio de Química Teórica, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, 72570, Puebla, México
4. Centro de Química del Instituto de Ciencias, ICUAP, BUAP, 72570, Puebla, México (222) 2295500 ext. 2830 y 2819

Correos:

xquenda.riosaguilar@alumno.buap.mx
norma.caballero@correo.buap.mx*
francisco.melendez@correo.buap.mx
mareug.castro@correo.buap.mx

<https://orcid.org/0009-0007-3555-8062>
<https://orcid.org/0000-0002-9410-5852>
<https://orcid.org/0000-0002-5796-0649>
<https://orcid.org/0000-0003-1716-7707>

Folio: A11N77.25/993

Resumen

La leche materna proporciona nutrientes esenciales para el desarrollo del bebé y refuerza su sistema inmunológico. Sin embargo, algunas madres enfrentan dificultades debido a una producción insuficiente de leche, síndrome conocido como hipogalactia. Ante esta situación, ¿podría existir una alternativa natural para estimular la lactancia? La respuesta a esta interrogante podría encontrarse en plantas de uso común como la soya, que contiene una gran cantidad de isoflavonas, compuestos que han sido propuestos como moduladores de los receptores de estrógeno y dopamina, que son clave en la regulación de la producción de leche materna. Para explorar esta posibilidad, se emplearon herramientas de biología y química computacional para analizar la interacción de isoflavonas presentes en la soya (equol, daidzeína, genisteína y gliciteína) con estos receptores. Los resultados sugieren que el equol y la daidzeína muestran alta afinidad por el receptor de estrógeno, mientras que la genisteína y la gliciteína se destacan por su unión al receptor de dopamina.

Palabras clave: Lactancia materna, hipogalactia, soya, isoflavonas, receptor de estrógeno, receptor de dopamina, acoplamiento molecular, química computacional.

Abstract

Breast milk provides essential nutrients for the baby's development and strengthens their immune system. However, some mothers face difficulties due to insufficient milk production, a syndrome known as hypogalactia. Given this situation, could there be a natural alternative to stimulate lactation? The answer to this question could be found in commonly used plants like soy, which contains a large amount of isoflavones, compounds that have been proposed as modulators of estrogen and dopamine receptors, which are key in the regulation of breast milk production. To explore this possibility, tools from computational biology and chemistry were employed to analyze the interaction of isoflavones present in soy (equol, daidzein, genistein, and glycitein) with these receptors. The results suggest that equol and daidzein show high affinity for the estrogen receptor, while genistein and glycitein stand out for their binding to the dopamine receptor.

Keywords: Breastfeeding, hypogalactia, soy, isoflavones, estrogen receptor, dopamine receptor, molecular docking, computational chemistry

La leche materna es el alimento ideal para los bebés durante sus primeros meses de vida. No solo les proporciona todos los nutrientes que necesitan, sino que también los factores de protección indispensables para su desarrollo y bienestar (Jebena & Tenagashaw, 2022). Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida del bebé. Esto significa que, durante ese periodo, el bebé únicamente puede ser alimentado con leche materna, ya sea directamente del seno de la madre, de una nodriza o mediante un biberón con leche extraída (OMS, 2008), seguida por una lactancia complementaria hasta los 24 meses de edad (OMS, 2018).

Sin embargo, en la actualidad, las madres se enfrentan a varios desafíos que dificultan seguir estas recomendaciones. Uno de los más comunes es la hipogalactia, un síndrome que se presenta cuando la madre no produce suficiente leche para satisfacer las necesidades alimenticias del bebé (Dutheil et al., 2021). Las causas de este síndrome pueden ser variadas, desde problemas físicos, como la insuficiencia de tejido glandular en los senos, hasta fac-

tores emocionales, como el estrés agudo, o situaciones prácticas como la reincorporación temprana al trabajo o escuela durante las primeras semanas después del parto (Dutheil et al., 2021; Kent et al., 2012; Ruth A. Lawrence, 2021).

A nivel global, el 50% de las mujeres optan por dejar de amamantar y recurrir a fórmulas lácteas, argumentando que no tienen suficiente leche (Dutheil et al., 2021). En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) respalda esta tendencia (Figura 1), mostrando que muchas madres optan por no amamantar debido a la baja o nula producción de leche materna.

Esta decisión, aunque comprensible, tiene consecuencias profundas. A nivel mundial, la falta de lactancia materna contribuye a miles de muertes materno-infantiles (Figura 2) debido a que los bebés pierden los beneficios únicos de la leche materna, como la protección contra enfermedades y un desarrollo óptimo. Por su parte, las madres también se ven afectadas, pues la lactancia materna reduce el riesgo de enfermedades como cáncer de mama y ovario (Walters et al., 2019a).



Figura 1. Motivos expresados por las madres para nunca amamantar (ENSANUT 2023). Elaboración propia.

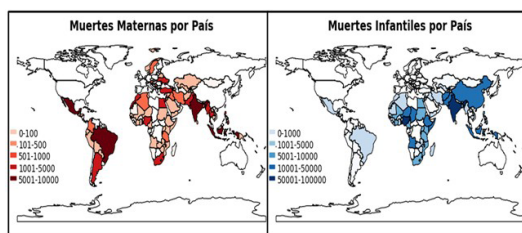


Figura 2. Mapa Mundial de muertes materno-infantiles (Walters et al., 2019b).

Estos datos no solo reflejan un problema de salud pública, sino que también subrayan la necesidad urgente de desarrollar tratamientos efectivos para la hipogalactia, una condición que, de ser abordada, podría transformar la lactancia materna a nivel global.

Pero, ¿qué hace que algunas mujeres produzcan poca leche? Para responder a esta pregunta, es necesario adentrarse en los mecanismos hormonales que regulan la producción de leche materna.

El estrógeno y la dopamina en la producción de leche

La producción de leche materna es un proceso fascinante que depende de un delicado equilibrio hormonal. Dos actores clave en este proceso son el estrógeno y la dopamina, hormonas que trabajan en conjunto para regular la lactancia.

El estrógeno juega un papel fundamental en el desarrollo del tejido mamario. Durante la pubertad, es esencial para el crecimiento de los conductos en las glándulas mamarias, colaborando con otras hormonas y factores de crecimiento, como la hormona del crecimiento (GH), el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF/SF). Juntos, estos elementos fomentan el desarrollo de los conductos por los que fluirá la leche (Figura 3) (Ruth A. Lawrence, 2021).

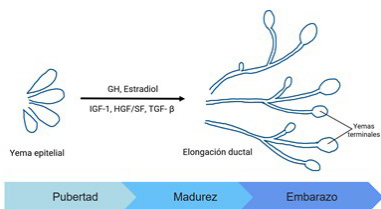


Figura 3. Esquema de la regulación de la elongación ductal en la mama durante la pubertad, la madurez y el embarazo (Ruth A. Lawrence, 2021).

Más adelante, durante el embarazo, esta hormona prepara los senos para la lactancia, estimulando el crecimiento de los conductos por los que fluirá la leche y potenciando la acción de la prolactina, la hormona responsable de la producción de leche (Rusidzé et al., 2021).

Sin embargo, la prolactina no actúa por sí sola. Su liberación está controlada por la dopamina, que actúa como su principal inhibidor. La dopamina frena la liberación de prolactina, manteniendo sus niveles bajo control. Pero cuando los niveles de dopamina disminuyen, la prolactina aumenta, estimulando la producción de leche (Figura 4). Este mecanismo explica por qué medicamentos como la domperidona y la metoclopramida, que bloquean la acción de la dopamina, han demostrado ser efectivos para aumentar la producción de leche en mujeres (Grzeskowiak et al., 2019).

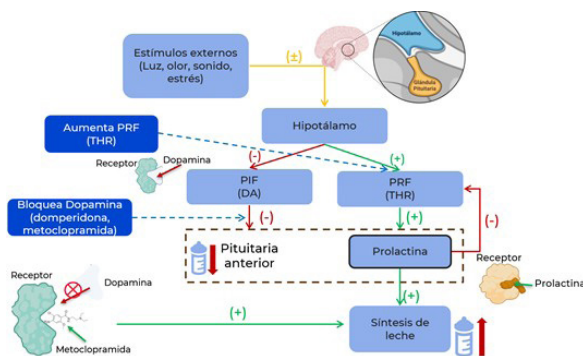


Figura 4. Regulación de la prolactina en la lactancia y mecanismo de acción de los galactagogos. THR, hormona liberadora de tirotropina; PRF, factor liberador de prolactina; DA, dopamina; PIF, factor inhibidor de la prolactina. (Grzeskowiak et al., 2019).

Por tanto, mantener niveles adecuados de estrógeno y controlar la dopamina son factores claves para una lactancia exitosa. Sin embargo, los tratamientos actuales, no están exentos de efectos secundarios, lo que ha llevado a explorar alternativas naturales, como las isoflavonas de la soya, que podrían modular estos sistemas hormonales de manera más segura y efectiva.

La soya (*Glycine max*) es una leguminosa originaria de Asia que se ha convertido en uno de los cultivos más importantes a nivel mundial por su versatilidad en la alimentación y múltiples beneficios a la salud (Hu et al., 2020; Rizzo et al., 2022).

¿Qué hace tan especial a la soya?

Esta planta, conocida por sus vainas y semillas (Figura 5) tiene un alto contenido de isoflavonas, compuestos pertenecientes a la familia de los flavonoides. Entre las isoflavonas se destacan la genisteína, la daidzeína y la gliciteína estas dos últimas representan el 30 y 60 % de las isoflavonas presentes en la soya, respectivamente (Jung et al., 2020).



Figura 5. Planta de soya. En los acercamientos se destacan: vainas verdes en crecimiento (izquierda), vainas maduras y secas listas para la cosecha (arriba derecha) y semillas de soya ya extraídas (abajo derecha).

Las isoflavonas actúan como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, regulando su actividad (Hu et al., 2020). Esta propiedad no solo las convierte en un objeto de estudio fascinante, sino que también abre la puerta a investigar sus posibles interacciones con otros sistemas hormonales, como el de la dopamina.

Sin embargo, para aprovechar al máximo estas propiedades, es necesario entender cómo interactúan estas moléculas con los receptores. Aquí es donde entran en juego las herramientas computacionales, que permiten simular y predecir estas interacciones de manera precisa y eficiente.

Laboratorio virtual: Química y biología computacional

La química computacional funciona como un laboratorio virtual, donde, en lugar de tubos de ensayo y matraces, se usan computadoras para estudiar cómo se comportan las moléculas. Gracias a programas como Gaussian19 y GaussView, es posible estudiar su estructura y predecir sus propiedades, todo sin salir de la pantalla (Dennington et al., 2019; Frisch et al., 2016). Estos programas no solo ayudan a descifrar cómo funcionan las moléculas, sino que también son esenciales para el diseño de nuevos fármacos.

Una de las técnicas más importantes en este campo es el acoplamiento molecular (molecular docking). Esta técnica predice cómo una molécula pequeña llamada ligando se une a un receptor, determinando la posición y orientación del ligando en el receptor, y también evalúa qué tan estable es esa unión mediante una función de puntuación. Además de estudiar interacciones entre proteínas y ligandos, hoy en día también se exploran interacciones entre proteínas e incluso con ácidos nucleicos (Stanzione et al., 2021).

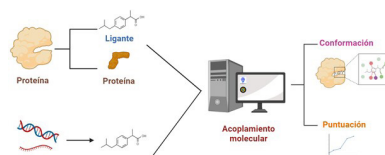


Figura 6. Esquema del proceso de acoplamiento molecular (molecular docking) Creado con Biorender (<https://www.biorender.com>).

Pero ¿cómo se preparan estas moléculas para el acoplamiento? Aquí es donde entran en juego las bases de datos. Las moléculas pequeñas, como las isoflavonas de la soja, se consultan en bases de datos como The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC, <https://www.ccdc.cam.ac.uk>) y PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Estas plataformas contienen información detallada sobre la estructura de miles de moléculas. Por ejemplo, en este estudio se encontraron estructuras cristalizadas de tres isoflavonas: daidzeína, equol y genisteína. Al no tener una estructura cristalizada disponible de la gliciteína, se modeló a partir de datos disponibles en PubChem.

Una vez obtenidas las estructuras, se optimizaron en el programa Gaussian16, que optimiza la geometría de las moléculas para asegurar que estén en su estructura más estable (Figura 7). Se realizaron los cálculos de estructura electrónica basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT), utilizando el funcional híbrido B3LYP (Becke, 1993; Domingo et al., 2016) y un conjunto de funciones de base 6-31+G(d) (Petersson et al., 1988). Este paso es crucial para garantizar que las moléculas tienen la estructura adecuada, correspondiente a un mínimo de energía, para interactuar con los receptores en el acoplamiento molecular.

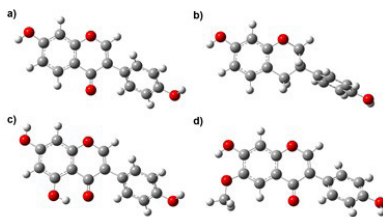


Figura 7. Estructuras optimizadas de las isoflavonas, a) daidzeína, b) equol, c) genisteína y d) gliciteína.

Para estudiar cómo las isoflavonas podrían unirse a los receptores de estrógeno y dopamina, primero fue necesario contar con las estructuras tridimensionales de estos receptores. Para ello, se recurrió a la base de datos Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org>), que contiene estructuras tridimensionales de proteínas obtenidas experimentalmente,

generalmente a través de la técnica de rayos X. De esta base de datos se eligieron las estructuras con los códigos PDB: 1ERE (receptor de estrógeno) y 6CM4 (receptor de dopamina) (Figura 8). Estas estructuras fueron seleccionadas porque muestran claramente el sitio de unión, lo que permite simular de forma más precisa cómo podrían interactuar las isoflavonas con cada receptor.

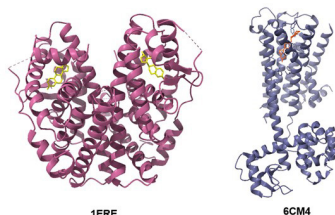


Figura 8. Receptor de estrógeno y de dopamina. Del lado izquierdo se muestra en rosa la estructura molecular del receptor de estrógeno- α (PDB ID: 1ERE) en complejo con la molécula de estradiol en color amarillo. Del lado derecho, se presenta la estructura molecular del receptor de dopamina D2 (PDB ID: 6CM4) en complejo con la molécula de risperidona en color naranja.

Se realizó un acoplamiento molecular para predecir si las isoflavonas de soja pueden unirse de forma estable a los receptores de estrógeno y dopamina, lo cual es clave para entender su posible efecto sobre la producción de leche. Se utilizaron diferentes programas según las características de cada receptor: AutoDock 4 (Morris et al., 2009) para el receptor de estrógeno y AutoDock Vina (Trott & Olson, 2010) para el receptor de dopamina, y GOLD (Verdonk et al., 2003) para ambos, con el fin de comparar resultados y aumentar la precisión del análisis. Estos programas permitieron simular los sitios de unión y conocer qué tan fuerte y en qué zona del receptor se daría la interacción.

Las Isoflavonas y sus Interacciones

El acoplamiento molecular permitió predecir qué tan fuerte podrían unirse las isoflavonas a los dos receptores, midiendo su energía de unión en kcal/mol: a menor valor (más negativo), mayor afinidad por el receptor. En el caso del receptor de estrógeno, el equol obtuvo la mejor energía con -8.08 kcal/mol, formando puentes de hidró-

geno con ácido glutámico 353, glicina 521 y arginina 394 en el sitio activo (la región donde normalmente se une el estrógeno natural). La daidzeína, con una afinidad también alta de -7.8 kcal/mol, interactuó con los mismos aminoácidos, excepto por la arginina 394, que fue reemplazada por histidina 524 (Figura 9). Que ambas isoflavonas se unan al sitio activo es importante, porque esta región regula directamente la función del receptor.

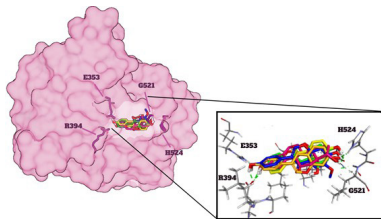


Figura 9. Cavity del receptor estrógeno. En la cavidad se encuentran los aminoácidos arginina 394, glicina 521, histidina 524, ácido glutámico 353. Se representan los cinco ligandos de la siguiente manera: el estradiol (rosa), daidzeína (naranja), equol (amarillo), genisteína (verde) y gliciteína (azul). Las líneas en verde muestran las interacciones por puente de hidrógeno con los aminoácidos del bolsillo de unión.

Por otro lado, para el receptor de dopamina, la genisteína y la gliciteína fueron las que presentaron la mejor energía con

-9.3 kcal/mol, para todas las isoflavonas. Estas isoflavonas compartieron también interacciones de puente de hidrógeno con los aminoácidos asparagina 114 y serina 197 (Figura 10). El hecho de que ambas isoflavonas se acomoden en el sitio activo es clave, ya que esta región controla la activación del receptor.

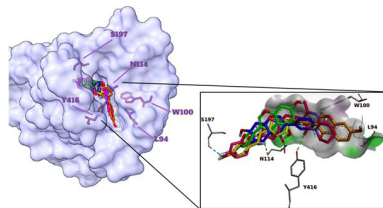


Figura 10. Cavity del receptor D2 de dopamina. En la cavidad se encuentran los aminoácidos Asparagina 114, Triptófano 100, Serina 197. Los cinco ligandos, risperidona (rosa), daidzeína (naranja), equol (amarillo), genisteína (verde) y gliciteína (azul).

En ambos casos, las isoflavonas mostraron una variedad de interacciones relevantes con los receptores, como puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals, lo que sugiere que estos compuestos podrían modular eficazmente la actividad de ambos receptores.

Conclusiones y perspectivas

Los estudios computacionales de las isoflavonas preentes en la soya revelan información valiosa sobre su potencial terapéutico como moduladores de los receptores de estrógeno y dopamina. Gracias a sus características estructurales, estas moléculas podrían desempeñar un papel clave en el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de la hipogalactia.

La combinación de estudios computacionales y programas avanzados como AutoDock y GOLD abre nuevas posibilidades para el diseño de terapias basadas en compuestos naturales, como las isoflavonas de la soya, que podrían revolucionar

el tratamiento de la hipogalactia y otros desafíos en la lactancia materna.

Sin embargo, estos resultados deben ser validados mediante investigaciones futuras, tanto computacionales como experimentales. Es crucial profundizar en estudios complementarios que permitan confirmar y refinar las interacciones predichas, así como llevar a cabo pruebas de laboratorio que garanticen su seguridad y eficacia de estos compuestos. Y así explorar la aplicabilidad clínica de estos compuestos naturales, es decir, cómo podrían utilizarse en tratamientos reales para mejorar la producción de leche materna.

Declaración de privacidad

Los datos de este artículo, así como los detalles técnicos para la realización del experimento, se pueden compartir a solicitud directa con el autor de correspondencia.

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Conflicto de interés

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP-BUAP), al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS-BUAP) por los recursos computacionales y al Cuerpo Académico BUAP-CA-263 de PRODEP (SEP, México).

Referencias

- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- Dennington, R., Keith, T. A., & Millam, J. M. (2019). Gauss-View Version 6.
- Domingo, L., Ríos-Gutiérrez, M., & Pérez, P. (2016). Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity. *Molecules*, 21(6), 748. <https://doi.org/10.3390/molecules21060748>
- Dutheil, F., Méchin, G., Vorilhon, P., Benson, A. C., Bottet, A., Clinchamps, M., Barasinski, C., & Navel, V. (2021). Breastfeeding after Returning to Work: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(16), 8631. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168631>
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., ... Fox, D. J. (2016). *Gaussian 16 Rev. C.01*.
- Grzeskowiak, L. E., Wlodek, M. E., & Geddes, D. T. (2019). What Evidence Do We Have for Pharmaceutical Galactagogues in the Treatment of Lactation Insufficiency?—A Narrative Review. *Nutrients*, 11(5), 974. <https://doi.org/10.3390/nu11050974>
- Hu, C., Wong, W.-T., Wu, R., & Lai, W.-F. (2020). Biochemistry and use of soybean isoflavones in functional food development. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(12), 2098–2112. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1630598>
- Jebena, D. D., & Tenagashaw, M. W. (2022). Breastfeeding practice and factors associated with exclusive breastfeeding among mothers in Horro District, Ethiopia: A community-based cross-sectional study. *PLOS ONE*, 17(4), e0267269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267269>

- Jung, Y. S., Rha, C.-S., Baik, M.-Y., Baek, N.-I., & Kim, D.-O. (2020). A brief history and spectroscopic analysis of soy isoflavones. *Food Science and Biotechnology*, 29(12), 1605–1617. <https://doi.org/10.1007/s10068-020-00815-6>
- Kent, J. C., Prime, D. K., & Garbin, C. P. (2012). Principles for Maintaining or Increasing Breast Milk Production. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 41(1), 114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2011.01313.x>
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Organización Mundial de la Salud. (2008). Indicators for assessing infant and young child feeding practices Part 1 Definitions.
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Guideline: counselling of women to improve breastfeeding practices. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550468>
- Petersson, G. A., Bennett, A., Tensfeldt, T. G., Al-Laham, M. A., Shirley, W. A., & Mantzaris, J. (1988). A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of the first-row elements. *The Journal of Chemical Physics*, 89(4), 2193–2218. <https://doi.org/10.1063/1.455064>
- Rizzo, G., Feraco, A., Storz, M. A., & Lombardo, M. (2022). The role of soy and soy isoflavones on women's fertility and related outcomes: an update. *Journal of Nutritional Science*, 11, e17. <https://doi.org/10.1017/jns.2022.15>
- Rusidzé, M., Adlanmérini, M., Chantalat, E., Raymond-Letron, I., Cayre, S., Arnal, J.-F., Deugnier, M.-A., & Lenfant, F. (2021). Estrogen receptor- α signaling in post-natal mammary development and breast cancers. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(15), 5681–5705. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03860-4>

Ruth A. Lawrence, R. M. L. (2021). Breastfeeding A Guide for the Medical Profession (9th ed.).

Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery (pp. 273–343). <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>

Verdonk, M. L., Cole, J. C., Hartshorn, M. J., Murray, C. W., & Taylor, R. D. (2003). Improved protein–ligand docking using GOLD. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 52(4), 609–623. <https://doi.org/10.1002/prot.10465>

Walters, D. D., Phan, L. T. H., & Mathisen, R. (2019b). The cost of not breastfeeding: global results from a new tool. *Health Policy and Planning*, 34(6), 407–417. <https://doi.org/10.1093/heapol/czz050>