



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Ciencias Químicas

Posgrado en Ciencias Químicas



**Evaluación de la interacción de derivados de naftoquinona con
albúmina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y
acoplamiento molecular**

Tesis que para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias Químicas

Presenta:

Gallegos Díaz Iván

Directoras de tesis:

Dra. Gabriela Navarro Tovar

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera



REPOSITORIO INSTITUCIONAL



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Evaluación de la interacción de derivados de naftoquinona con albúmina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y acoplamiento molecular © 2024 by Iván Gallegos Díaz is licensed under Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Este proyecto se realizó en el Laboratorio de fotoquímica y síntesis orgánica adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, en el periodo comprendido de febrero del 2022 a enero del 2024, bajo la dirección de la Dra. Gabriela Navarro Tovar y la Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera.

El programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados (SNP) del CONAHCYT, registro 00519, en el Nivel Consolidado.

Número de beca otorgada por CONAHCYT: 817153

Número de CVU CONAHCYT: 997483

Los datos del trabajo titulado Evaluación de la interacción de derivados de naftoquinona con albúmina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y acoplamiento molecular se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de SanLuis Potosí.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Químicas
Programa de Maestría

Formato M12

Solicitud de Registro de Tesis Maestría

San Luis Potosí SLP a 01/ 20 /2022

Comité Académico

En atención a: Coordinador/a del Posgrado

Por este conducto solicito a Usted se lleve a cabo el registro de tema de tesis de Maestría, el cual quedo definido de la siguiente manera: Evaluación de la interacción de derivados de naftoquinona con albúmina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y acoplamiento molecular que desarrollará el/la estudiante: Iván Gallegos Díaz bajo la dirección y/o Co-dirección de: Dra. Gabriela Navarro Tovar y Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera.

Asimismo, le comunico que el proyecto en el cual trabajará el alumno involucrará el manejo de animales de experimentación, estudios con seres humanos o muestras derivadas de los mismos, el manejo y/o generación de organismos genéticamente modificados y requiere de aval de Comité de Ética e investigación de la FCQ.

(Complete la opción que aplique en su caso):

() Sí debido a que: _____

() No

(x) No Aplica

Sin otro particular, quedo de Usted.

ATENTAMENTE

Estudiante
Iván Gallegos Díaz

Directora de tesis
Dra. Gabriela Navarro Tovar



Universidad Autónoma de San Luis Potosí



Facultad de Ciencias Químicas

Posgrado en Ciencias Químicas

**Evaluación de la interacción de derivados de naftoquinona con
albúmina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y
acoplamiento molecular**

Tesis que para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias Químicas

Presenta:

Gallegos Díaz Iván

Sinodales:

Dr. Rodolfo González Chávez

Dra. Gabriela Navarro Tovar

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

Dra. Sarai Vega Rodríguez

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dra. Gabriela Navarro Tovar: directora de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera: Codirectora de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Rodolfo González Chávez: Sinodal de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Sarai Vega Rodríguez: Sinodal de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a 01/ 23 /2024

En la ciudad de San Luis Potosí el día 23 del mes de enero del año 2024 el que suscribe Iván Gallegos Díaz Alumno(a) del programa de posgrado de Ciencias Químicas adscrito a la facultad de Ciencias Químicas, UASLP manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: la Dra. Gabriela Navarro Tovar y la Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera y cede los derechos del trabajo titulado Evaluación de la interacción de derivados de naftoquinona con albúmina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y acoplamiento molecular a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección gabriela.navarro@uaslp.mx, ivan_gd24@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Químicas
Programa de Maestría

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a 17 de enero de 2024

L.B. María Zita Acosta Nava
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada Evaluación de la interacción de derivados de naftoquinona con albúmina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y acoplamiento molecular presentada por el autor Iván Gallegos Díaz. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Químicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 13% excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera
Coordinadora Académico del Posgrado en Ciencias Químicas

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría reservar este espacio para expresar mi sincero agradecimiento a todos aquellos que han contribuido de manera profesional y personal al desarrollo y redacción de este proyecto.

A mis asesores, la Dra. Gabriela Navarro Tovar por su constante apoyo y consejo, así como por su amable trato dentro y fuera del ámbito académico, a la Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera por brindarme nuevamente su confianza y permitirme trabajar en este proyecto.

A la Dra. Daniela Salado Leza por facilitarme el uso de los equipos necesarios para desarrollar este proyecto y haberme brindado su atención durante el periodo en el que se trabajó en conjunto. Al Dr. Carlos Cortes por recibirme tan amablemente durante la estancia en su laboratorio y al Mtro. Abél Suárez por su pronta y atenta respuesta a cualquier duda relacionada con la parte teórica de este proyecto.

A mi mamá, mis hermanos y mi novia por siempre brindarme su apoyo y cariño, por darme su consejo y siempre estar pendiente de mi bienestar. A mi papá por compartirme sus pensamientos y reflexiones y ayudarme de forma incondicional.

RESUMEN

En este trabajo se sintetizaron y caracterizaron seis derivados de naftoquinona los cuales fueron usados para evaluar su interacción con la albúmina de suero bovino (BSA). Los rendimientos de reacción obtenidos fueron moderados para todos los compuestos a excepción del derivado FAN, la diferencia en los rendimientos fue atribuida a los distintos mecanismos de reacción implicados.

La interacción de los derivados de naftoquinona con BSA fue evaluada por medio de espectrofluorimetría de estado estacionario con lo cual se encontró que todos los derivados de naftoquinona son desactivadores de la fluorescencia de BSA. Los derivados de naftoquinona presentaron valores de la constante de quenching biomolecular k_q mayores a $2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, indicando la presencia de un mecanismo de apagamiento de fluorescencia estático lo cual implica la formación de un complejo ligando-proteína no fluorescente. La formación de los complejos fue confirmada por espectroscopía uv-vis en la cual se pudo observar un efecto hipercrómico en el espectro de BSA conforme incrementó la concentración de los derivados de naftoquinona. Los espectros de absorción de segundo orden obtenidos de la interacción de BSA con los derivados de naftoquinona mostraron que no existe cambios en el microambiente de los aminoácidos Trp presentes en BSA.

A partir de los datos obtenidos por espectrofluorimetría se determinó que los derivados de naftoquinona presentan un solo sitio de unión con BSA. Los derivados FAN, 2F-FAN, 2F-CIFAN y 4F-CIFAN presentaron valores de K_a óptimas para interactuar con BSA con lo cual pudieran ser transportados dentro del cuerpo a través de su unión con BSA, por otro lado, los derivados 4F-FAN y CIFAN presentaron valores por debajo del rango óptimo por lo cual pueden presentar problemas de biodistribución.

Por medio de estudios *in silico* de acoplamiento molecular entre los derivados de naftoquinona y BSA se pudo determinar que la formación de los complejos es un proceso espontáneo al predecirse $\Delta G^\circ < 0$, lo cual concordó con los valores experimentales de ΔG° obtenidos. Los resultados predijeron que los compuestos FAN, 2F-FAN y 4F-FAN se unen en el mismo sitio de unión. Además, las principales fuerzas

de interacción entre estos derivados y BSA fueron puentes de hidrógeno lo cual fue consistente con los valores experimentales de ΔH° y ΔS° los cuales indicaban la presencia de este tipo de fuerzas intermoleculares. El sitio de unión fue el mismo para de los compuestos CIFAN y 4F-CIFAN, en ambos casos las fuerzas intermoleculares involucradas más relevantes fueron electroestáticas e hidrofóbicas. El sitio de unión de 2F-CIFAN fue diferente al resto de los compuestos y se obtuvo como principales fuerzas de interacción la formación de puentes de hidrógeno y la presencia de fuerzas hidrofóbicas.

Los resultados de este trabajo demuestran que los compuestos FAN, 2F-FAN, 2F-CIFAN y 4F-CIFAN pudieran ser candidatos para posteriores estudios de biodistribución *in vivo*

Palabras clave:

1,4-naftoquinona, ligando-proteína, BSA, constante de unión, sitios de unión, fluorescencia.

ABSTRACT

In this work, six derivatives of naphthoquinone were synthesized and characterized, which were then used to evaluate their interaction with bovine serum albumin (BSA). Reaction yields obtained were moderate for all compounds except for the FAN derivative. The difference in yields was attributed to the various reaction mechanisms involved.

The interaction of naphthoquinone derivatives with BSA was evaluated using steady-state spectrofluorimetry, revealing that all naphthoquinone derivatives act as fluorescence quenchers of BSA. The naphthoquinone derivatives exhibited biomolecular quenching constants (k_q) greater than $2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, indicating the presence of a static fluorescence quenching mechanism, implying the formation of a non-fluorescent ligand-protein complex. Complex formation was confirmed by UV-vis spectroscopy, showing a hyperchromic effect in the BSA spectrum as the concentration of naphthoquinone derivatives increased. Second-order absorption spectra obtained from the interaction of BSA with naphthoquinone derivatives showed no changes in the microenvironment of Trp amino acids present in BSA.

From the spectrofluorimetry data, it was determined that naphthoquinone derivatives have a single binding site with BSA. The derivatives FAN, 2F-FAN, 2F-CIFAN, and 4F-CIFAN exhibited optimal K_a values for interacting with BSA, suggesting they could be transported within the body through their binding with BSA. However, the derivatives 4F-FAN and CIFAN had values below the optimal range, potentially leading to biodistribution issues.

Through *in silico* molecular docking studies between naphthoquinone derivatives and BSA, it was determined that complex formation is a spontaneous process, as predicted by $\Delta G^\circ < 0$, consistent with experimental ΔG° values. The results predicted that compounds FAN, 2F-FAN, and 4F-FAN bind at the same binding site. Hydrogen bonding was the primary interaction force between these derivatives and BSA, consistent with experimental ΔH° and ΔS° values, indicating the presence of such intermolecular forces. The binding site for CIFAN and 4F-CIFAN compounds was the

same, with the most relevant intermolecular forces being electrostatic and hydrophobic. The binding site for 2F-CIFAN differed from the other compounds, with the main interaction forces being hydrogen bonding and hydrophobic forces.

The results of this study suggest that compounds FAN, 2F-FAN, 2F-CIFAN, and 4F-CIFAN could be candidates for further in vivo biodistribution studies.

Keywords:

1,4-naphthoquinone, ligand-protein, BSA, binding constant, binding sites, fluorescence.