

**Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa,
División de Ciencias Biológicas y de la Salud**

MAESTRÍA EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

**“Acción de Flav1 sobre la traslocación de GLUT4
mediada por Akt2 en la ruta PI3K/Akt en miocitos y su
estudio de dinámica molecular y cálculos de energía de
unión”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE: MAESTRO EN
BIOLOGÍA EXPERIMENTAL**

PRESENTA:

Biol. Exp. Luis Angel Carrasco

Directores:

Dra. Iris Natzielly Serratos Álvarez

Dr. Cesar Millan Pacheco

Asesora:

Dra. María de los Ángeles Fortis Barrera

Iztapalapa, Ciudad de México, agosto 2025

Resumen

Los flavonoides son metabolitos secundarios ampliamente distribuidos en plantas y representan una fuente importante para la búsqueda de nuevos compuestos con potencial terapéutico. *Tillandsia usneoides* es una planta utilizada tradicionalmente en infusiones por sus propiedades diuréticas y cicatrizantes. Recientemente, se identificó un flavonoide denominado Flav1 con actividad hipoglucemiante en modelos murinos. Sin embargo, el mecanismo molecular mediante el cual ejerce este efecto aún no ha sido esclarecido. Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar la capacidad de Flav1 para modular la actividad de la proteína Akt2 dentro de la vía de señalización PI3K/Akt, así como determinar su efecto sobre la translocación de GLUT4 hacia la membrana plasmática en mioblastos. Para ello, se evaluó el efecto de diferentes concentraciones de Flav1 sobre la viabilidad celular mediante el ensayo de resazurina. Posteriormente, se analizó la activación de Akt2 mediante Western blot bajo diferentes concentraciones y tiempos de tratamiento con Flav1. Además, mediante ensayos de inmunofluorescencia se determinó la capacidad del flavonoide para inducir la translocación de GLUT4 hacia la membrana celular en células musculares. Los resultados fueron analizados mediante ANOVA de una vía seguido de una prueba post hoc de Tukey. Flav1 mostró efectos citotóxicos a concentraciones superiores a 50 μM . En las condiciones experimentales evaluadas, Flav1 no modificó significativamente la activación de Akt2; sin embargo, favoreció la translocación de GLUT4 hacia la membrana celular, observándose el mayor efecto a concentraciones de 1 y 10 μM . En conclusión, Flav1 es capaz de promover la translocación de GLUT4 hacia la membrana plasmática en mioblastos sin inducir la activación de Akt2, sugiriendo la participación de mecanismos alternativos dentro de la regulación del transporte de glucosa. Estos resultados permiten proponer a Flav1 como un compuesto de interés para continuar explorando nuevas dianas moleculares relacionadas con la señalización metabólica asociada a la diabetes.

Resume

Flavonoids are secondary metabolites widely distributed in plants and represent an important source for the discovery of new compounds with therapeutic potential. *Tillandsia usneoides* is a plant traditionally used in infusions due to its diuretic and wound-healing properties. Recently, a flavonoid named Flav1 was identified and reported to exhibit hypoglycemic activity in murine models; however, the molecular mechanism underlying this effect remains unclear. Therefore, the aim of this study was to evaluate the ability of Flav1 to modulate Akt2 protein activity within the PI3K/Akt signaling pathway, as well as to determine its effect on GLUT4 translocation to the plasma membrane in myoblasts. To achieve this, the effect of different Flav1 concentrations on cell viability was evaluated using the resazurin assay. Subsequently, Akt2 activation was analyzed by Western blot under different Flav1 concentrations and treatment times. Additionally, immunofluorescence assays were performed to determine the ability of this flavonoid to induce GLUT4 translocation to the cell membrane in muscle cells. Data were statistically analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. Flav1 exhibited cytotoxic effects at concentrations above 50 μM . Under the experimental conditions evaluated, Flav1 did not significantly modify Akt2 activation; however, it promoted GLUT4 translocation to the cell membrane, with the highest effect observed at concentrations of 1 and 10 μM . In conclusion, Flav1 is capable of promoting GLUT4 translocation to the plasma membrane in myoblasts without inducing Akt2 activation, suggesting the involvement of alternative mechanisms in glucose transport regulation. These results support Flav1 as a compound of interest for further investigation of molecular targets associated with metabolic signaling related to diabetes.

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

LUIS ANGEL CARRASCO SÁNCHEZ, alumno del posgrado en Biología Experimental de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, y autor de la tesis titulada: “**ACCIÓN DE FLAV1 SOBRE LA TRASLOCACIÓN DE GLUT4 MEDIADA POR AKT2 EN LA RUTA PI3K/AKT EN MIOCITOS Y SU ESTUDIO DE DINÁMICA MOLECULAR Y CÁLCULOS DE ENERGÍA DE UNIÓN**”,

DECLARA ante la **COMISIÓN DEL POSGRADO EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL** que:

La tesis presentada para optar al grado de **Maestro en Biología Experimental** es de su autoría y creación original, constituyendo el resultado de su trabajo de investigación individual. Incluye las citas textuales y referencias correspondientes al material bibliográfico utilizado.

En este trabajo no se han reproducido párrafos completos, ilustraciones, fotografías, diagramas, cuadros o tablas sin otorgar el crédito autoral y la fuente de origen correspondientes.

En consecuencia, el declarante exonera a la Universidad Autónoma Metropolitana de cualquier responsabilidad derivada de reclamaciones o demandas de terceros sobre la autoría u originalidad de esta tesis. Asume plena responsabilidad por su autoría y originalidad, así como por las consecuencias económicas, legales o académicas que pudieran surgir si no fuese de su creación.

Firmado en la Ciudad de México a los 14 días del mes de agosto de 2025.

Atentamente,



LUIS ANGEL CARRASCO SÁNCHEZ

COMITÉ TUTORAL

Codirectores

Dra. Iris Natzielly Serratos Álvarez

Profesor Titular C

Laboratorio de Química Inorgánica

Departamento de Química

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa

insa@xanum.uam.mx, SNI I

Dr. Cesar Millán Pacheco

Profesor Investigador de Tiempo Completo Asociado C

Facultad de Farmacia

Universidad Autónoma del Estado de Morelos,

cmp@uaem.mx, SNI I

Asesora

Dra. María de los Ángeles Fortis Barrera

Profesor visitante

Laboratorio de Farmacología

Departamento de Ciencias de la Salud D.C.B.S.

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa

anfor1110@gmail.com, SNI I

Para la realización de los estudios de maestría, el alumno Luis Angel Carrasco Sánchez contó con el apoyo de beca SECIHTI, mediante el número de CVU 1332202

Asimismo, se contó con el apoyo del Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS) y del dr Alejandro Zamilpa Álvarez para la parte fitoquímica del proyecto.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00264

Matricula: 2233803875

Acción de Flavl sobre la traslocación de GLUT4 mediada por Akt2 en la ruta PI3K/akt en miocitos y su estudio de dinámica molecular y cálculos de energía de unión.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 15:00 horas del día 11 del mes de agosto del año 2025 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. GERARDO BLANCAS FLORES
DRA. CLAUDIA GUADALUPE BENITEZ CARDOZA
DRA. YESSICA ZAMUDIO CUEVAS
DRA. MARIA DE LOS ANGELES FORTIS BARRERA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

DE: LUIS ANGEL CARRASCO SANCHEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunico al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

LUIS ANGEL CARRASCO SANCHEZ
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBS

DR. JOSE LUIS GOMEZ OLIVARES

PRESIDENTE

DR. GERARDO BLANCAS FLORES

VOCAL

DRA. CLAUDIA GUADALUPE BENITEZ
CARDOZA

VOCAL

DRA. YESSICA ZAMUDIO CUEVAS

SECRETARIA

DRA. MARIA DE LOS ANGELES FORTIS
BARRERA

Índice

Contenido

1. Introducción	1
1.1 Diabetes Mellitus.....	1
1.2 Mecanismo molecular de la regulación de la insulina y aprovechamiento de la glucosa extracelular	2
2. Antecedentes.....	5
3. Justificación	7
4. Pregunta de investigación	7
5. Hipótesis	8
El Flav1 estimula la vía PI3K/Akt al unirse a la proteína Akt2, lo que favorece su fosforilación y produce una mayor traslocación de GLUT4 a la membrana celular en miocitos.....	8
6. Objetivo general	8
7. Objetivos específicos.....	8
8. Metodología	8
8.1. Estudios <i>in sillico</i>	8
8.2. Estudios fitoquímicos	14
8.3. Estudios <i>in vitro</i>	15
9. Análisis estadístico	17
10. Resultados.....	17
10.1. Estudios <i>in sillico</i>	17
10.2. Análisis fitoquímico	26
10.3. Estudios <i>in vitro</i>	28
11. Discusión	35
12. Conclusión	37
13. Perspectivas	38
14. Referencias	38
15. Anexos.....	45

1. Introducción

1.1 Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es definida como una enfermedad crónica caracterizada por una hiperglucemia crónica producida ya sea por falta de producción de insulina por el páncreas o por la resistencia a la insulina por parte de los tejidos insulino-sensibles. Ahora bien, esta enfermedad puede estar clasificada principalmente en: i) diabetes tipo 1 (DT1), caracterizada por una deficiente producción de insulina; ii) diabetes tipo 2 (DT2), caracterizada por la resistencia a la insulina causada por un alto consumo de carbohidratos; y iii) diabetes gestacional, la cual ocurre durante el embarazo y produce niveles de glucosa en sangre mayores al promedio, pero sin considerarse DT2 (Organización Mundial de la Salud, 2024).

Ahora bien, la DM es una enfermedad metabólica que afecta al 10% de la población mexicana y fue la segunda causa de muerte en el país en el 2023 (INEGI, 2024). Esto indica que aún no se ha logrado un tratamiento farmacológico completamente efectivo para su control. Las alteraciones metabólicas causadas por la diabetes influyen en dos vías de señalización principales: la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K/Akt) y la vía de las cinasas activadas por mitógeno/Ras (MAPK/Ras). Estas afectaciones provocan un desequilibrio en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, ya que estas vías están relacionadas con la expresión génica, los efectos mitogénicos y las acciones metabólicas asociadas a la insulina (García-Torres et al., 2020).

1.2 Mecanismo molecular de la regulación de la insulina y aprovechamiento de la glucosa extracelular

La insulina es una hormona de origen peptídico producida en las células beta-pancreáticas que tiene como función la modulación de los niveles de glucosa en sangre, manteniéndolos en un rango fisiológico de 80-100 mg/dL. Asimismo, esta hormona es la encargada de modular el metabolismo de proteínas, lípidos, además de carbohidratos; por lo que para realizar su acción es necesario que regule una cascada de señalización (Olivares y Arellano, 2008).

Una vez que la insulina llega a su receptor, desencadena dos vías de señalización. La primera es la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAPK) (Figura 1.a) que se encarga de regular la transcripción de genes; mientras que, la segunda es la vía de la PI3K/Akt, que se encarga de modular procesos metabólicos como la adipogénesis, la síntesis de proteínas y de glucógeno; así como procesos de supervivencia celular y apoptosis debido a la proteína Akt (Figura 1.b).

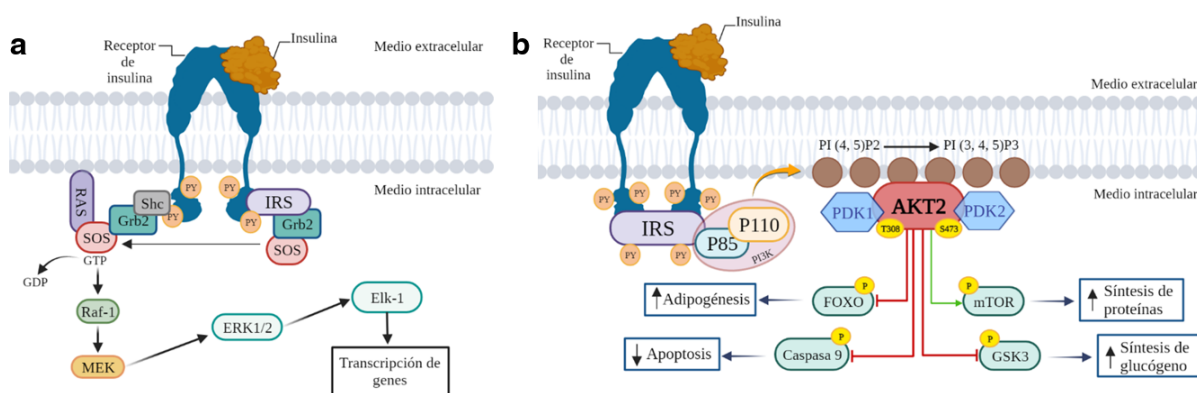


Figura 1. Vía general de señalización de la insulina (Tomado y modificado de Olivares y Arellano 2008).

La proteína cinasa B, o Akt, tiene una gran importancia fisiológica, ya que participa en la vía de la sensibilidad a la insulina y en la traslocación de GLUT 4 a través de la señalización de la insulina por la vía PI3K/Akt. Esta proteína puede encontrarse en dos isoformas: la activa (fosforilada) y la inactiva (no fosforilada) (Figura 2). La forma activa de la proteína tiene dos sitios de fosforilación en los dominios Thr-308 y Ser-473 (Olivares y Arellano, 2008). Además, presenta un sitio de unión primario en los aminoácidos Ala 232 y Glu 236, y un sitio de unión secundario en Phe 294 y Glu 200 (Dirk et al., 2008). En cambio, la forma inactiva de esta proteína no presenta las fosforilaciones previamente mencionadas, lo que dificulta que los aminoácidos del sitio de unión interactúen con otras moléculas.

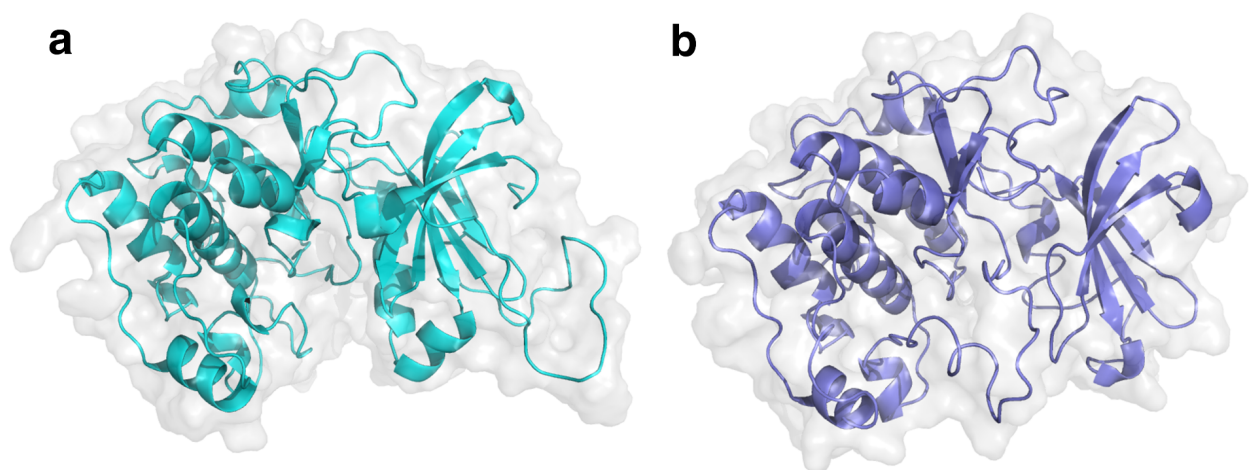


Figura 2. Estructura 3D de la proteína Akt visualizado en PyMOL. a) Estructura cristalográfica ID PDB 3D0E de Akt fosforilada. b) Estructura cristalográfica ID PDB 1GZO de Akt no fosforilada (Dirk et al., 2008; Yang et al., 2002; Schrodinger et al., 2015).

Asimismo, la proteína Akt2 presenta 3 dominios: el dominio PH, que es el que puede interaccionar con la membrana celular; el dominio cinasa, para ejercer su función; y el dominio hidrofóbico que funge como regulador, dado a que en este sitio se encuentra la Serina 473 que es crucial para la activación de esta proteína (Figura 3) (Pérez-Tenorio., et al, 2014)

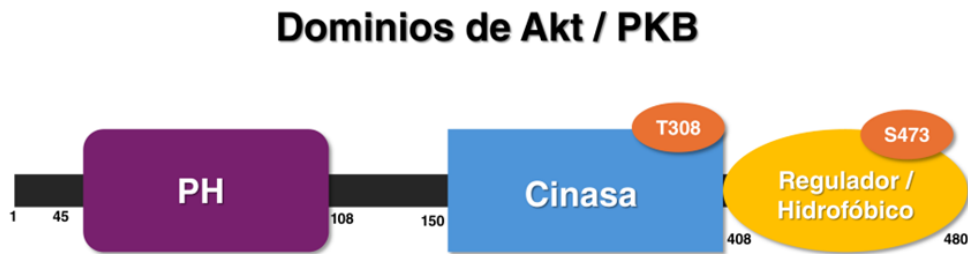


Figura 3. Representación gráfica de los dominios de la proteína Akt2. Tomado y modificado de Pérez-Tenorio et al., (2014).

La participación de la proteína Akt2 en la vía PI3K/Akt se muestra en la Figura 4. Cuando la insulina se une a su receptor de membrana, se desencadena una cascada de señalización que eventualmente activa a Akt2. Una vez activada, Akt2 actúa sobre la proteína AS160, inhibiendo a rab-GTP, lo que permite la traslocación de GLUT4 a la membrana celular (Arellano y Olivares, 2008).

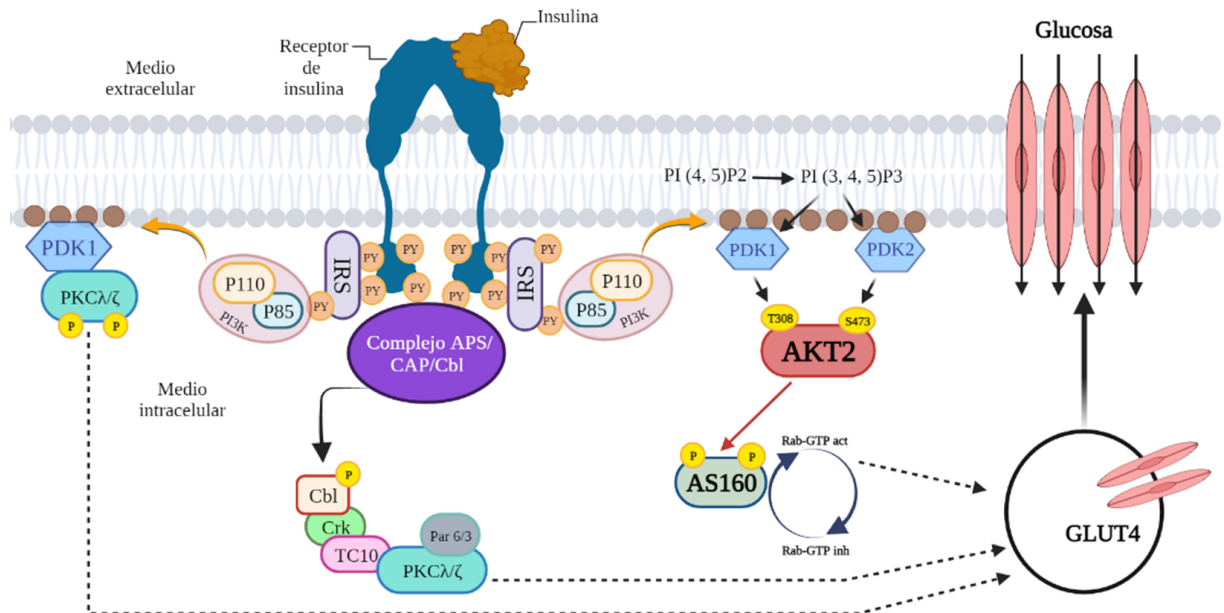


Figura 4. Regulación del transporte de glucosa por insulina (Carrasco y colaboradores, 2024).

Es importante mencionar que la traslocación de GLUT4 puede ocurrir a través del complejo APS/CAP/Cbl y las proteínas PKC- λ/ζ ; sin embargo, se ha reportado que ratones con deficiencia de Akt2 desarrollan hiperglucemia crónica (Garofalo et al., 2003).

2. Antecedentes

Los flavonoides, una subfamilia de polifenoles naturales derivados de metabolitos secundarios de plantas, han captado gran interés científico en los últimos años debido a sus múltiples propiedades farmacológicas (Hajiaghaalipour et al., 2015; López, 2002). Estas características únicas les confieren un gran potencial terapéutico, particularmente para la DT2, ya que poseen efectos antioxidantes, antimutagénicos y capacidad para inhibir ciertas actividades enzimáticas. En fitoterapia, se emplean principalmente como

antiinflamatorios y diuréticos (López, 2002); sin embargo, estudios recientes como el de Tong y colaboradores (2018) han demostrado que mejoran la sensibilidad a la insulina, especialmente en presencia de teoflavonas y en contextos de desórdenes metabólicos como la diabetes en células hepáticas. Por lo que estas propiedades abren la posibilidad de desarrollar alternativas a las terapias convencionales, que frecuentemente provocan daño renal y hepático.

Un ejemplo del uso de flavonoides como tratamiento alternativo para la DM es el reportado por Miranda-Núñez (2021). El 5, 7, 4'-trihidroxi-3, 6, 3', 5'-tetrametoxiflavona (Flav1) fue identificado y extraído de la planta *Tillandsia usneoides*. Este flavonoide demostró un efecto hipoglucemiante en células musculares al aumentar la traslocación de GLUT4 a la membrana celular, facilitando así la entrada de glucosa a la célula. A continuación, se muestra la estructura del Flav1 (Figura 5).

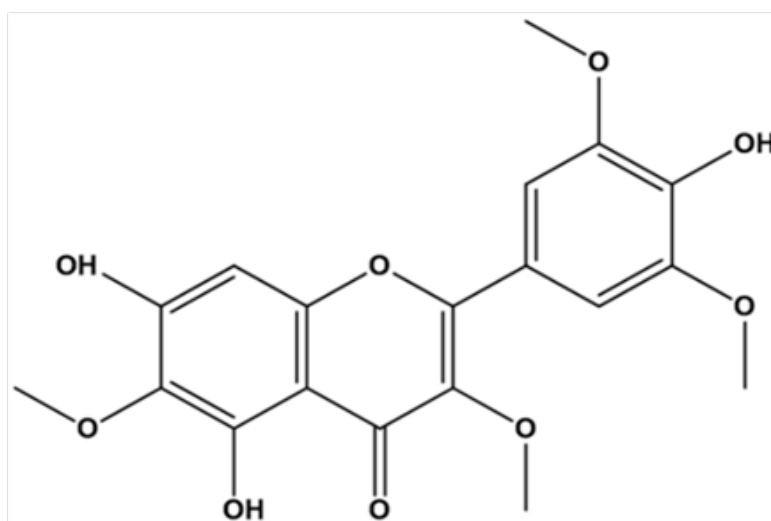


Figura 5. Estructura química del Flav1 reportada por Miranda-Núñez (2021).

3. Justificación

La diabetes es una de las enfermedades más prevalentes en México y América, donde, a pesar de existir tratamientos farmacológicos, ninguno logra controlarla por completo o presenta efectos adversos. Por ello, surge la necesidad de explorar alternativas terapéuticas, como los compuestos derivados de plantas medicinales. Bajo esta necesidad, y dado a que previamente ya se ha estudiado Flav1 proveniente de *T. usneoides*, la cual ha demostrado influir en vías de señalización relacionadas con la mejora de la glucemia y la sensibilidad a la insulina; es importante profundizar sobre el mecanismo de acción de este compuesto en alguna biomolécula clave como pudiera ser la proteína Akt2, que es una proteína importante en la vía de señalización de la insulina.

Por lo tanto, este estudio no solo valida el potencial terapéutico del Flav1, sino que también sienta las bases para futuras investigaciones experimentales, orientadas a proponerlo como un tratamiento complementario para la diabetes, aprovechando sus grupos hidroxilo críticos para su actividad biológica.

4. Pregunta de investigación

¿El Flav1 es capaz de traslocar GLUT4 en células C2C12 por medio de la regulación de Akt2?

5. Hipótesis

El Flav1 estimula la vía PI3K/Akt al unirse a la proteína Akt2, lo que favorece su fosforilación y produce una mayor traslocación de GLUT4 a la membrana celular en miocitos.

6. Objetivo general

Evaluar la capacidad del Flav1 para modular la actividad de la proteína Akt2 en la vía de señalización PI3K/Akt, y determinar su efecto en la traslocación de GLUT4 a la membrana celular de miocitos.

7. Objetivos específicos

- Modelar *in silico* la interacción entre el Flav1 y Akt2 para entender el posible mecanismo de acción del Flav1 como molécula antihiper glucemiante.
- Evaluar en curvas graduales la capacidad de Flav1 para activar Akt2 en miocitos.
- Evaluar la acción de Flav1 sobre la fosforilación de Akt2 y la traslocación de GLUT4 en miocitos.

8. Metodología

8.1. Estudios *in silico*

8.1.1. Preparación de estructuras

Las estructuras iniciales fueron elegidas a partir de la base de datos Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), sin embargo, se realizaron modelos de proteínas dado a lo mencionado a continuación.

8.1.1.1. Proteína Cinasa B (Akt2)

La proteína Akt2, al encontrarse de forma fosforilada y no fosforilada, se tomaron las estructuras del Protein Data Bank ID: 3D0E (*Homo sapiens*) (Dirk et al., 2008) y 1GZO (*Homo sapiens*) (Yang et al., 2002) respectivamente. Sin embargo, la estructura 3D0E se encontró incompleta ya que no contaba con los residuos de aminoácidos T308 y S473; aminoácidos que se encuentran fosforilados en esta estructura, por lo que se realizó un modelado por homología en UCSF Chimera 1.17 alpha con la herramienta Model/Refine molecular (Pettersen et al., 2004), agregando además las fosforilaciones correspondientes en los aminoácidos Thr 308 y Ser 473.

Una vez obtenidas las estructuras base, se les realizó dinámica molecular para la realización posterior del acoplamiento molecular. Cabe mencionar que se utilizó el ligando del cristal G93 de la estructura 3D0E para realizar un control en el acoplamiento molecular sobre el sitio catalítico de la proteína

8.1.1.2. Proteína AS160 TBCD4

Para la proteína AS160, también conocida como TBCD4, se utilizó la estructura cristalográfica PDB 3QYB (*Homo sapiens*) (Park et al., 2011). Esta estructura corresponde a solo una parte de la proteína completa (Figura 6) comparado con la secuencia de la proteína completa obtenida del National Center for

Biotechnology Information (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), la cual corresponde al dominio RabGAP-TBC (Figura 6).

```

3QYB_1|Chain      -----GSHMKVKLDYEEVGACQKEVLITWDKKLLN  30
protein          SLWRKAIHQIILLRMEKENQKLEGASRDELQSRKVKLDYEEVGACQKEVLITWDKKLLN  900
                  .  *****

3QYB_1|Chain      CRAKIRCDMEDIHTLLKEGVPKSRRGEIWQFLALQYRLRHRLPNKQPPDISYKELLKQL  90
protein          CRAKIRCDMEDIHTLLKEGVPKSRRGEIWQFLALQYRLRHRLPNKQPPDISYKELLKQL  960
                  *****

3QYB_1|Chain      TAQQHAILVDLGRTFPTHYPFSVQLGPGQLSLFNLLKAYSLLDKEVGQCGISFVAGVLL  150
protein          TAQQHAILVDLGRTFPTHYPFSVQLGPGQLSLFNLLKAYSLLDKEVGQCGISFVAGVLL  1020
                  *****

3QYB_1|Chain      LHMSEEQAFEMLKFLMYDLGFRKQYRPDMMSLQIQMYQLSRLLDHYHRDLYNHLEENEIS  210
protein          LHMSEEQAFEMLKFLMYDLGFRKQYRPDMMSLQIQMYQLSRLLDHYHRDLYNHLEENEIS  1080
                  *****

3QYB_1|Chain      PSLYAAPWFLTLFASQFSLGFVARVFDIIFLQGTEVIFKVALSLLSSQETLIMECESFEN  270
protein          PSLYAAPWFLTLFASQFSLGFVARVFDIIFLQGTEVIFKVALSLLSSQETLIMECESFEN  1140
                  *****

3QYB_1|Chain      IVEFLKNTLPDMNTSEMEKIITQVFEMDISK-----  301
protein          IVEFLKNTLPDMNTSEMEKIITQVFEMDISKQLHAYEVEYHVLQDELQESSYSCEDSETL  1200
                  *****

```

Figura 6. Alineamiento de secuencias FASTA de la estructura ID PDB 3QYB y la proteína completa por Clustal Omega (<https://www.ebi.ac.uk/jdispatcher/msa/clustalo>).

Tomando en cuenta la sección de la proteína a trabajar, la estructura ID PDB 3QYB estructura fue minimizada in situ con 100 pasos de steepest descent utilizando el software CHARMM 42b2 (Jo et al., 2008) (<https://www.charmm-gui.org/>)

8.1.1.3. Flav1

A partir de la estructura química reportada del compuesto (Flav1) por Miranda-Núñez (2021), se realizó la construcción del ligando Flav1 por medio del programa Gaussian (Frisch et al., 2016) y posteriormente se minimizó en el programa Avogadro (Hanwell et al., 2012).

8.1.2. Dinámica molecular

La dinámica molecular se realizó en GROMACS (Berendsen et al., 1995) por triplicado a 100 nanosegundos, donde se obtuvieron las poses más representativas por la metodología de clustering reportada por Millan-Pacheco y colaboradores (2025). A partir de esto se obtuvieron tres modelos de la proteína Akt2 para cada isoforma.

8.1.3. Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular para la proteína Akt2 fue realizado en Vina, Autodock y Vinardo para los sistemas Akt2 fosforilada / G93, Akt2 fosforilada / Flav1, Akt2 no fosforilada / G93, y Akt2 no fosforilada / Flav1; obteniendo más de 1000 complejos por estudios de clustering. Inicialmente, los complejos fueron analizados tomando como criterio aquellos encontrados en el sitio de unión reportado por (3D0E). Posteriormente, bajo esta metodología se realizó un acoplamiento molecular ciego y se evaluaron los complejos donde el Flav1 se encontró dentro de la parte hidrofóbica de la proteína.

Los estudios de acoplamiento molecular para el sistema AS160 / Flav1 fue realizado por medio del programa UCSF Chimera 1.17 (Pettersen, 2004) acoplado a AutodockVina (Ref), obteniendo más de 100 complejos, donde se analizaron aquellos donde el Flav1 interactuó con aminoácidos aromáticos (triptofano (W) y fenilalanina (F)).

Para este análisis, se obtuvieron los mapas de interacción para determinar posibles enlaces de hidrógeno en la interacción del Flav1 con la proteína por medio del programa LigPlot+ y PyMOL (Wallace et al., 1995, Schrodinger et al., 2015).

8.1.4. Preparación de estructuras para los cálculos de energía libre de unión (ΔG_u)

Los complejos elegidos se procesaron por el servidor PDB2PQR para convertir los archivos de extensión .pdb a archivos con extensión .pqr. Esto para asignar cargas y radios de los átomos y con ello llevar a cabo los cálculos del ΔG_u .

8.1.5. Cálculos de ΔG_u

Los valores de ΔG_u para los complejos obtenidos del acoplamiento molecular de los sistemas Akt2 fosforilada / G93, Akt2 fosforilada / Flav1, Akt2 no fosforilada / G93, Akt2 no fosforilada / Flav1, y AS160 / Flav1 fueron calculados a partir de la metodología descrita por Baker (2001); en la cual se consideran los componentes no electrostáticos y electrostáticos que están dados por las siguientes ecuaciones:

$$\Delta G_U = \Delta G_{elec} + \Delta G_{no\ elec} \quad \text{Ecuación.1}$$

y a su vez el ΔG_{elec} :

$$\Delta G_{elec} = \Delta G_{coul} + \Delta G_{solv} \quad \text{Ecuación. 2}$$

Para esta ecuación, el ΔG_U se encuentra en función de la energía no electrostática ($\Delta G_{no\ elec}$), y la energía electrostática (ΔG_{elec}). Por lo tanto, se pueden ver como una sola ecuación:

$$\Delta G_U = \Delta G_{coul} + \Delta G_{solv} + \Delta G_{no\ elec} \quad \text{Ecuación. 3}$$

Cabe mencionar que, para determinar la contribución electrostática de la ecuación, se utilizó el programa Adaptive Poisson-Boltzmann Solver (APBS) (Baker et al., 2001), puesto que este resuelve la ecuación de Poisson-Boltzmann, obteniendo así los componentes coulómicos (ΔG_{coul}) y de solvatación (ΔG_{solv}) de la ecuación del ΔG_U .

Por su parte, la contribución no electrostática, $\Delta G_{no\ elec}$, fue determinada mediante la ecuación:

$$\Delta G_{no\ elec} = \gamma (\Delta ASA_{complejo} - \Delta ASA_{proteína} - \Delta ASA_{ligando}) \quad \text{Ecuación. 4}$$

La ecuación utiliza el Área Accesible al Solvente (ASA), que cuantifica la energía necesaria para eliminar el agua del medio; para modelar la formación del complejo proteína/ligando. De igual manera, también incluye la tensión superficial del agua ($\gamma = 0.021 \text{ kJ mol}^{-1}\text{\AA}^{-2}$) como parámetro (Friedman y Honing, 1995). Esta parte de la ecuación se resolvió con el programa Visual Molecular Dynamics (VMD) (Humphrey et al., 1996) tanto de los complejos obtenidos a partir del acoplamiento molecular como la forma libre de las moléculas; esto con el fin de calcularla energía libre de unión con la Ecuación 1.

8.2. Estudios fitoquímicos

Para la obtención del Flav1, se realizaron dos maceraciones de 24 horas en hexano, concentrando el extracto hexánico en cada maceración. Posteriormente se realizaron dos maceraciones de 24 horas en acetona, concentrando el extracto cada vez.

Una vez obtenidos los extractos, se realizó una cromatografía en capa fina en fase normal con fase móvil diclorometano CH_2Cl_2 (95%) / metanol CH_3OH (5%), así como revelador para flavonoides para identificar la presencia de Flav1 en los extractos realizados.

Posteriormente se realizó una cromatografía en columna de sílice fase normal (tamaño de partícula 0.063-0.200 mm; Merck, EUA) para purificar el Flav1 de los demás componentes del extracto. Esta cromatografía se fraccionó el extracto de acetona en fracciones de diclorometano CH_2Cl_2 , acetona $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, y metanol CH_3OH . Asimismo, se realizaron cromatografías en capa fina en fase reversa

acetonitrilo CH₃CN (70%) / agua H₂O (30%), además de revelador para flavonoides para localizar las fracciones en las que se encontró el Flav1.

8.3. Estudios *in vitro*

Se cultivaron miocitos de la línea celular C2C12 en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) (GIBCO, EUA) suplementado con 10% de SFB (B-Bio, México) a una temperatura de 37C con 95% de humedad y 5% de CO₂.

8.3.1 Pruebas de funcionalidad celular por ensayo de resazurina

Las células fueron cultivadas en una placa de 96 pozos (SPL) hasta llegar a una confluencia del 80%. Posteriormente se aplicaron tratamientos a 24 horas de Flav1 en diferentes concentraciones (1, 10, 50, 100, 500, y 1000 µM) y Mix (1, 10, 50, 100, 500, y 1000 µg/mL). Pasadas las 24 horas se retiró el tratamiento y se agregó una solución de 7-hidroxi-3H-fenoxazin-3-ona 10-óxido (resazurina) (GOLDBIO, EUA) 0.015 g/mL para después incubar 4 horas. Posterior a esto, se leyó la microplaca a 570nm y 600nm en un Espectrofotómetro para Microplacas UV-Visible EPOCH (BioTek, EUA).

8.3.2 Estudios de Western Blot

A las células C2C12 cultivadas se les extrajo proteína posterior a tratamientos de Flav1 a diferentes tiempos y concentraciones (15 minutos: Flav1 a 0.1, 1, 10 µM, Mix a 0.1, 1, 10 µg/mL; 30 minutos: Flav1 a 0.1, 1, 10 µM, Mix a 0.1, 1, 10 µg/mL, 60 minutos: Flav a 1µM y Mix a 1 µg/mL, 120 minutos: Flav a 1µM y Mix a 1 µg/mL). Asimismo, se realizó una curva con insulina de Flav1 a diferentes concentraciones (1, 3, 5, 10 µM).

Posteriormente, con la proteína obtenida se realizó una electroforesis en un gel de acrilamida (BIO-RAD, EUA) al 10% con una cantidad de 9 muestras por gel, dejándolo correr 15 minutos a 90V y 50 minutos a 120V.

Posteriormente, se realizó una transferencia semi húmeda del gel de acrilamida a una membrana de PVDF poro 0.2 μm (Inmobilon-P^{SQ} Transfer Membrane, EUA) en un Trans-Blot Turbo Transfer System (BIO-RAD, EUA).

Transferida la proteína, se evaluó la presencia de Akt fosforilada (Ser-473) (Cell Signalling, EUA), Akt total (Cell Signalling, EUA), y β -actina (Santa Cruz, EUA).

Incubadas las membranas en anticuerpo primario, se utilizó anticuerpo secundario Anti-ratón (Jackson ImmunoResearch, EUA) y anti-conejo (Jackson ImmunoResearch, EUA) de acuerdo con cada anticuerpo.

8.3.3 Estudios de Inmunofluorescencia

Las células fueron cultivadas en placas de 24 pozos hasta una confluencia del 70%, a las cuales se expusieron a tratamientos de 30 minutos de Flav1 (0.1, 1, 10 μM) y Mix (0.1, 1, 10 $\mu\text{g/mL}$). Posteriormente se fijaron con paraformaldehído al 4% por 15 minutos. Después, estas se lavaron con una solución de DPBS (GIBCO, EUA) con 0.01% de tween (PBS-T) y 2mM de glicina (BIO-RAD, EUA) y se bloquearon por 30 minutos con una solución de PBS-T + BSA 3% (Biowest, Francia)

Las células se dejaron incubando en anticuerpo primario para GLUT4 (Sigma, EUA) dejándolo incubar por 12 horas a 4°C. Posteriormente se retiró el anticuerpo para agregar el anticuerpo secundario (Santa Cruz, EUA)

Por último, se tiñeron los núcleos celulares con 4',6-diamidino-2-phenylindole dicloro (DAPI) (Invitrogen, EUA) y se observó al microscopio confocal modelo LSM 780 NLO (Zeiss, Alemania).

9. Análisis estadístico

Los datos recopilados fueron analizados por una prueba estadística de análisis de varianza (ANOVA) de una vía y una prueba post hoc de Tukey con una $p < 0.05$ por el programa NCSS (2023).

10. Resultados

10.1. Estudios *in sillico*

10.1.1. Proteína cinasa B / Akt2

A partir de la dinámica molecular, se obtuvieron las siguientes estructuras de Akt2 fosforilada (Figura 7.a, 7.b, 7.c) y Akt2 no fosforilada (Figura 7.d, 7.e, 7.f); las cuales corresponden a una estructura por dinámica de cada proteína.

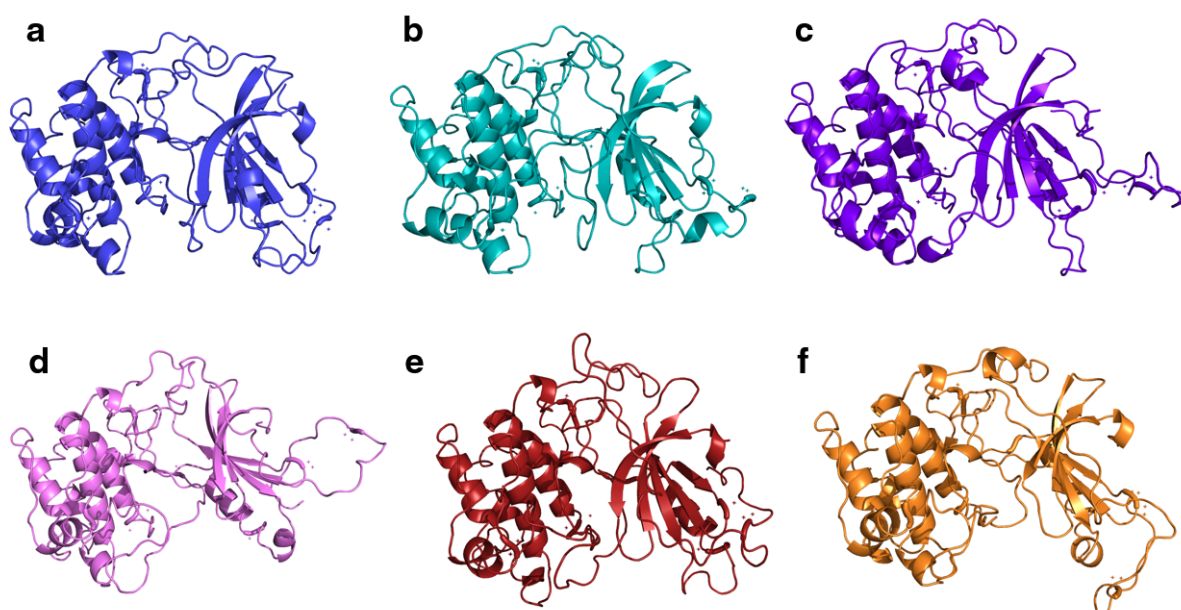


Figura 7. Estructuras obtenidas de dinámica molecular de Akt2 fosforilada (a, b, c) y no fosforilada (d, e, f) visualizados en PyMOL (Schrodinger et al., 2015).

La interacción entre el Flav1 y la proteína fue estudiada y con ello se propusieron dos escenarios: en el primer caso se llevó a cabo el acoplamiento molecular del Flav1 en el sitio reportado en el cristal ID PDB 3D0E (Dirk et al., 2008); del cual se obtuvieron más de 1000 conformeros. Posteriormente se eligieron los complejos más favorables y se realizaron cálculos de energía de unión (ΔG_u), donde se obtuvieron ΔG_u positivos como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 1. Cálculos de energía de unión (ΔG_u) del sistema Akt2 no fosforilada, Akt2 fosforilada / G93, Flav1 en el sitio catalítico.

Complejos	ΔG_{solv} (kJ/mol)	ΔG_{coul} (kJ/ mol)	$\Delta G_{no\ elec}$ (kJ/mol)	ΔG_u^* (kJ/mol)
Akt2 no fosforilada / G93	110	215	-17	308

Akt2 no fosforilada / G93	53	103	-28	128
Akt2 no fosforilada / G93	122	242	-39	325
Akt2 no fosforilada / Flav1	53	48	-15	87
Akt2 no fosforilada / Flav1	72	42	-16	98
Akt2 no fosforilada / Flav1	44	56	-26	74
Akt2 fosforilada / G93	9	190	-16	270
Akt2 fosforilada / G93	124	190	-38	276
Akt2 fosforilada / G93	112	194	-36	271
Akt2 fosforilada / Flav1	69	44	-14	99
Akt2 fosforilada / Flav1	106	41	-36	112
Akt2 fosforilada / Flav1	76	32	-32	76

$$*\Delta G_u = \Delta G_{solv} + \Delta G_{coul} + \Delta G_{no\ elec}$$

A partir de los valores del ΔG_u , se realizaron los mapas de interacción de los complejos con menor valor de ΔG_u , los cuales demostraron tener interacción con al menos un aminoácido del sitio de unión reportado por Dirk y colaboradores (2008) (Ala 232, Glu 236, Phe 294, y Glu 200) (Figura 8).

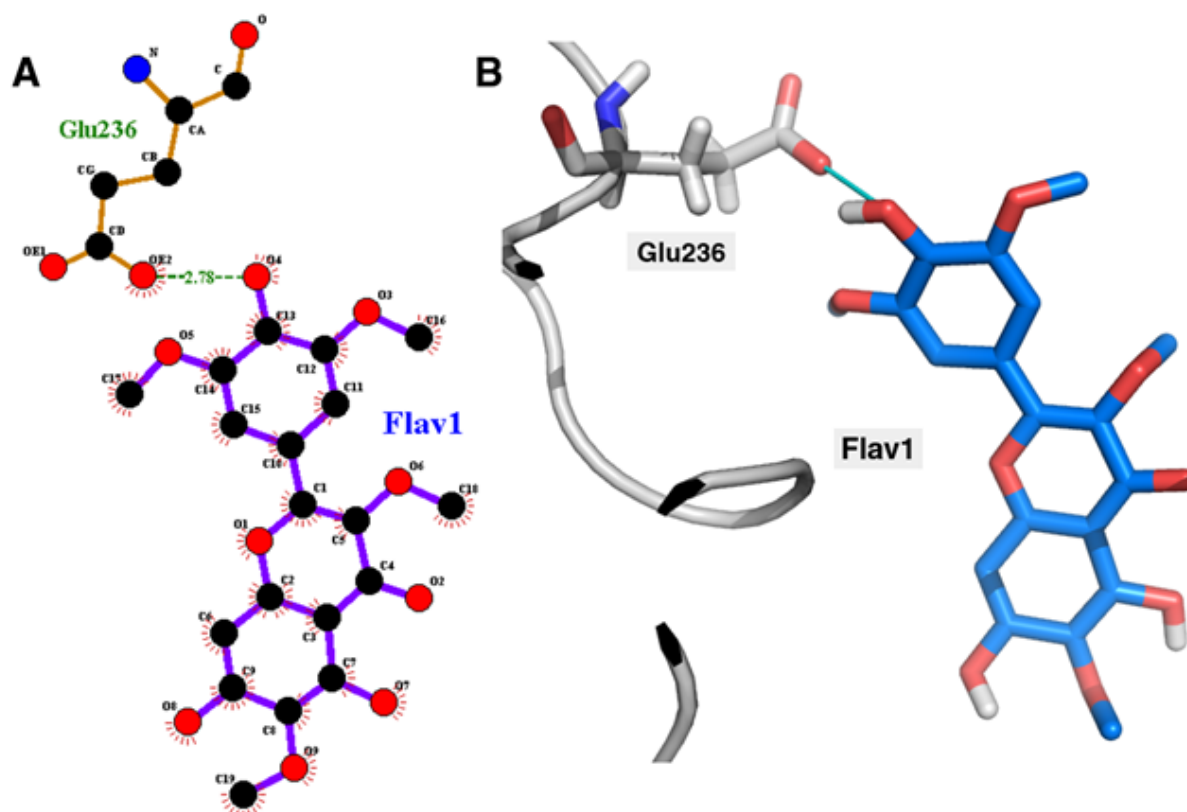


Figura 8. Complejo Akt2 fosforilada / Flav1. A) Mapa de interacción 2D obtenido por el programa LigPlot. B) Mapa de interacción 3D obtenido por el programa PyMOL (Wallace A C et al., 1995; Schrodinger et al., 2015).

Para el caso del sistema Akt2 fosforilada / Flav1, la interacción se estableció principalmente en el residuo del ácido glutámico 236 (Glu236) en la región del carboxilo con un grupo OH del flavonoide, lo que facilita la interacción por medio de un puente de hidrógeno. Y esto aunado a lo obtenido en el ΔG_u , esta interacción no sería espontánea. Por su parte, la interacción entre el Flav1 y la proteína no fosforilada de Akt2 también tuvo interacción con un aminoácido del sitio de unión, como se puede observar en la siguiente figura.

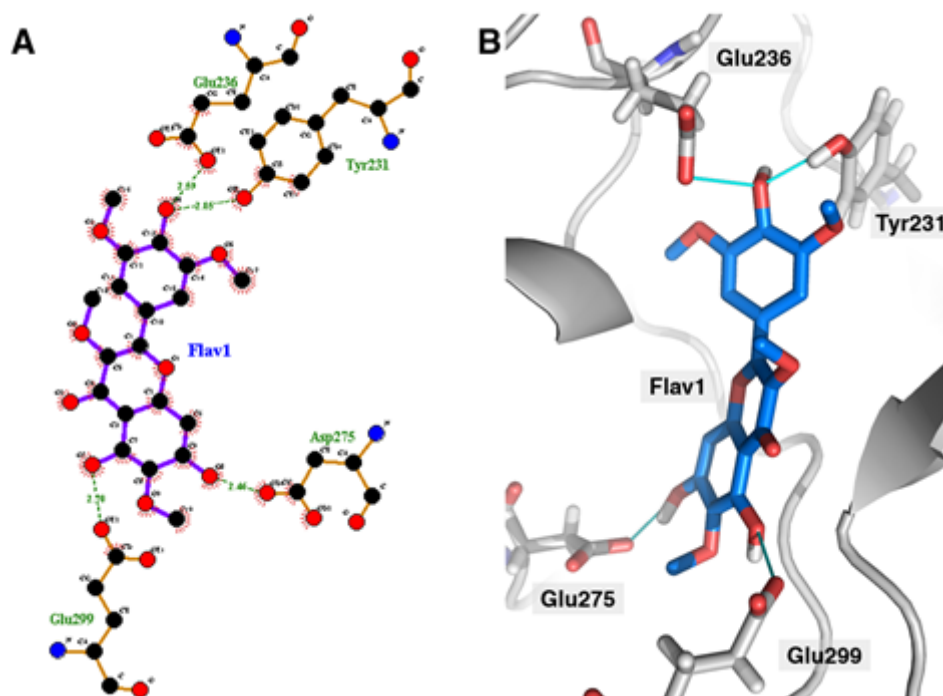


Figura 9. Complejo Akt2 no fosforilada / Flav1. A) Mapa de interacción 2D obtenido por el programa LigPlot. B) Mapa de interacción 3D obtenido por el programa PyMOL (Wallace A C et al., 1995; Schrodinger et al., 2015).

Para este caso, el ΔG_u de igual forma fue positivo, sin embargo, en esta forma inactiva de la proteína, el ΔG_u es menos positivo, lo cual indica que a pesar de no ser espontánea la interacción, es más favorable la interacción que con la forma activa de Akt2. Cabe resaltar, que los grupos hidroxilo del Flav1 son esenciales para poder interactuar con la proteína en ambas isoformas de esta.

Para el segundo escenario, se realizó un acoplamiento molecular ciego para analizar las posibilidades que tendría el Flav1 de interaccionar con la parte hidrofóbica de la proteína, puesto que de acuerdo con el coeficiente de partición (LOGP) de la flavona trabajada tiende a ser más hidrofóbico. De este escenario se obtuvieron 2700 poses, siendo un total de 123 poses las que estuvieron en el sitio hidrofóbico y; lo que representa un porcentaje de 4.5% (Figura 10).

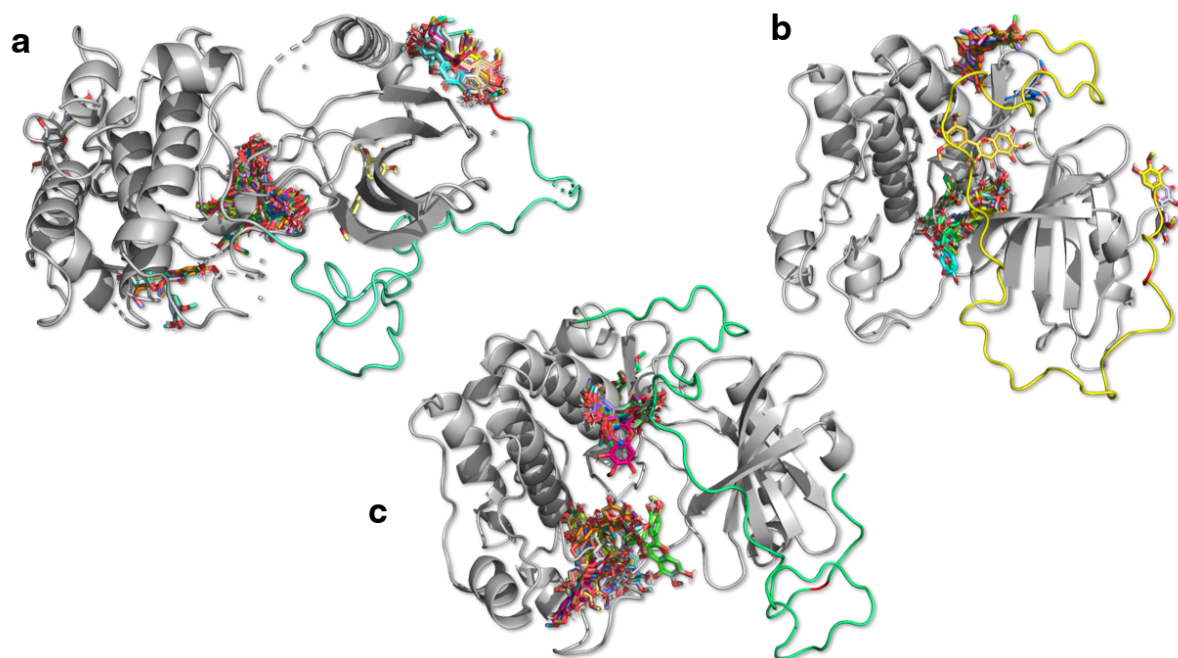


Figura 10. Representación de los acoplamientos moleculares libres realizados en las estructuras de Akt2 no fosforilada. a) Estructura A. b) Estructura B. c) Estructura C.

De igual forma, se realizaron los cálculos de energía de unión para los conformeros encontrados en el sitio hidrofóbico de la proteína (Tabla 2).

Tabla 2. Cálculos de energía de unión (ΔG_u) del sistema Akt2 no fosforilada / Flav1 en el sitio hidrofóbico.

Complejos Akt2 no fosforilada / Flav1	ΔG_{solv} (kJ/mol)	ΔG_{coul} (kJ/ mol)	$\Delta G_{no\ elec}$ (kJ/mol)	ΔG_u (kJ/mol)
Complejo 2_5	37	3	-13	27
Complejo 2_8	37	4	-13	28
Complejo 4_8	36	6	-14	28

Complejo 4_9	40	14	-13	42
Complejo 5_7	35	9	-13	30

$$*\Delta G_u = \Delta G_{solv} + \Delta G_{coul} + \Delta G_{no\ elec}$$

A partir de los datos obtenidos del ΔG_u , se realizó el mapa de interacción de uno de los complejos más favorables (Figura 11).

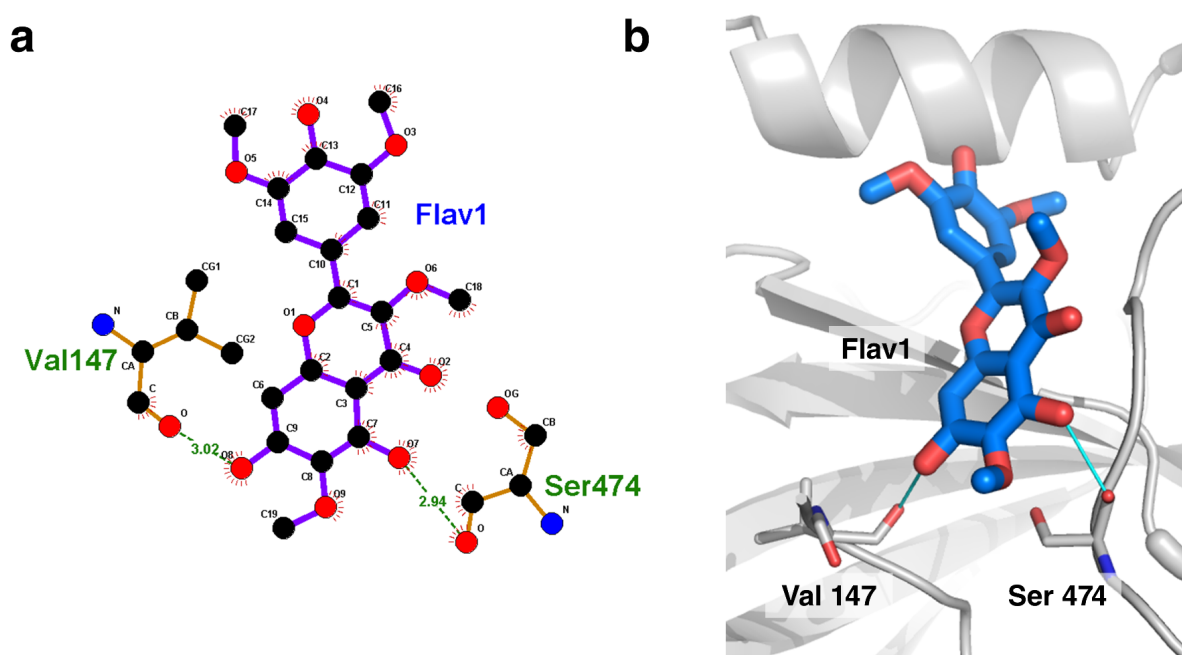


Figura 11. Complejo 2_8 Akt2 no fosforilada / Flav1 en el sitio hidrofóbico de la proteína. A) Mapa de interacción 2D obtenido por el programa LigPlot. B) Mapa de interacción 3D obtenido por el programa PyMOL (Wallace A C et al., 1995; Schrodinger et al., 2015).

Este mapa de interacción muestra que a pesar de formar puentes de hidrógeno con grupos hidroxilo de la proteína, siendo uno de estos con la Ser 474, que es importante para la fosforilación de la proteína, esta unión será de manera repulsiva de acuerdo a lo mostrado en el ΔG_u de la tabla 2.

10.1.2. Proteína AS160

Por otra parte, se realizó el acoplamiento molecular de la proteína A160 TBDC4 con el Flav1 obteniendo más de 100 conformeros, de los cuales, se eligieron aquellos que formaban el mayor número de enlaces de hidrógeno para realizar los cálculos de energía de unión como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Cálculos de energía de unión (ΔG_u) del sistema AS160 TBCD4 / Flav1 en el sitio RabGAP-TBC.

Complejos S160 TBCD4 / Flav1	ΔG_{solv} (kJ/mol)	ΔG_{coul} (kJ/ mol)	$\Delta G_{no\ elec}$ (kJ/mol)	ΔG_u (kJ/mol)
Complejo 4	45	20	-13	52
Complejo 7	31	-8	-12	11
Complejo 12	26	-37	-14	-24
Complejo 14	27	-14	-13	1
Complejo 18	30	-29	-14	-13

$$*\Delta G_u = \Delta G_{solv} + \Delta G_{coul} + \Delta G_{no\ elec}$$

A partir de los datos obtenidos del ΔG_u , se realizó el mapa de interacción de los dos complejos más favorables (Figura X).

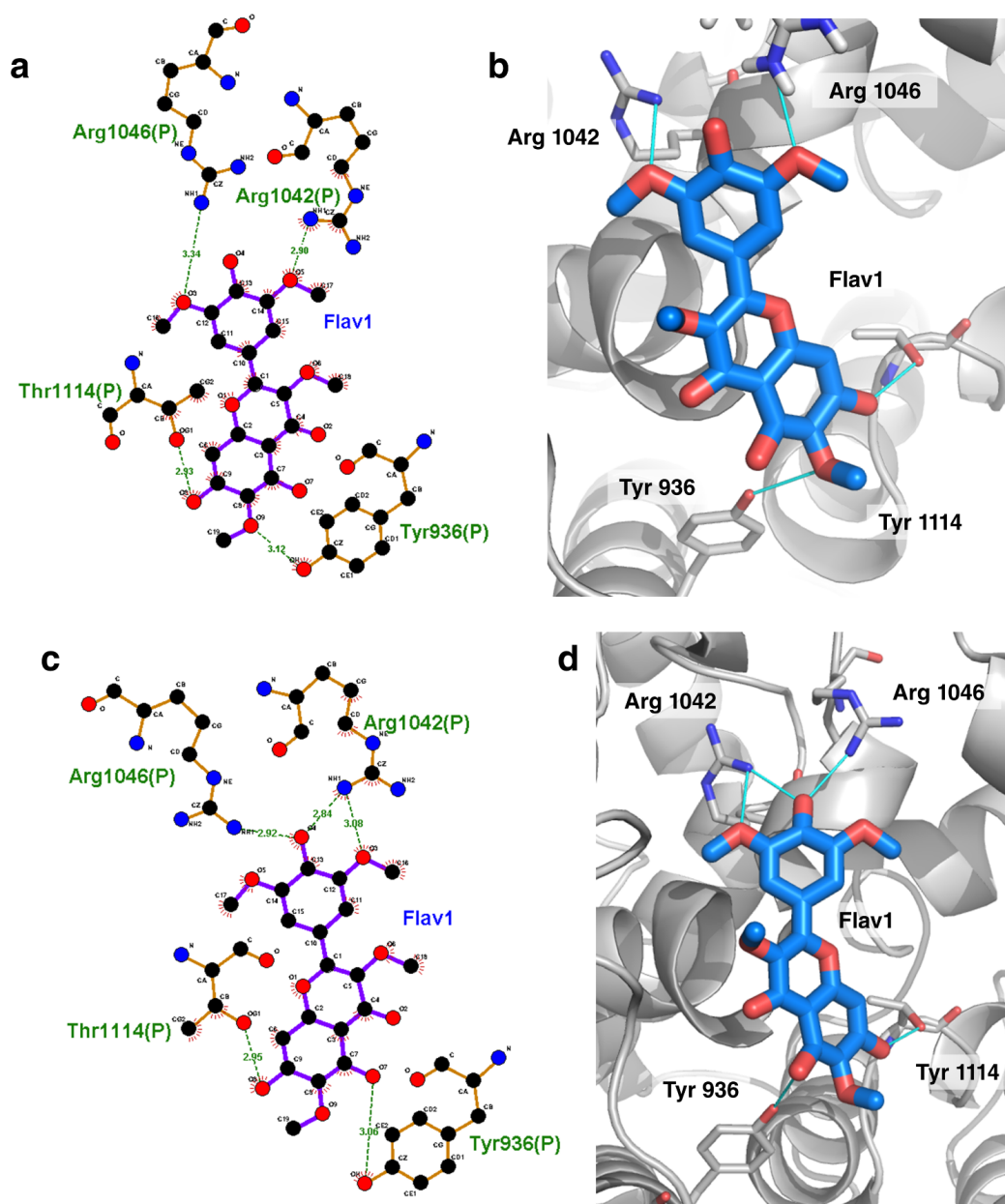


Figura 12. Complejo AS160 / Flav1. a) Mapa de interacción 2D obtenido por el programa LigPlot del complejo 12. b) Mapa de interacción 3D obtenido por el programa PyMOL del complejo 12. c) Mapa de interacción 2D obtenido por el programa LigPlot del complejo 18. d) Mapa de interacción 3D obtenido por el programa PyMOL del complejo 18. (Wallace A C et al., 1995; Schrodinger et al., 2015).

A partir de estos mapas de interacción, se observó que tiene mejor interacción Flav1 con AS160, puesto que forma cinco enlaces de hidrógeno. Asimismo, esta interacción está dada por los grupos hidroxilo de los aminoácidos de la proteína; por lo que se relaciona al ΔG_u de estos complejos, el cual fue negativo y está regido por las interacciones electrostáticas de la molécula.

10.2. Análisis fitoquímico

A partir de las maceraciones de *T. usneoides* se obtuvieron las cromatografías en capa fina de la Figura 3, donde se observa que en las maceraciones con hexano (Figura 13.A) no hubo presencia de flavonoides. Mientras que, en la primera maceración con acetona, como se muestra en la Figura 13.B, se observa presencia de flavonoides. Esto se correlaciona con que los flavonoides son solubles en solventes polares, siendo la acetona más polar que el hexano, además que las maceraciones con hexano limpian las ceras que pudiera tener la planta (Ramírez, 2020). Por otra parte, al separar los componentes del extracto que contiene el Flav1 en la cromatografía en columna, este se observó que salió en mayor proporción en las fracciones de diclorometano (D3-D9) como se muestra en la Figura 13.C.

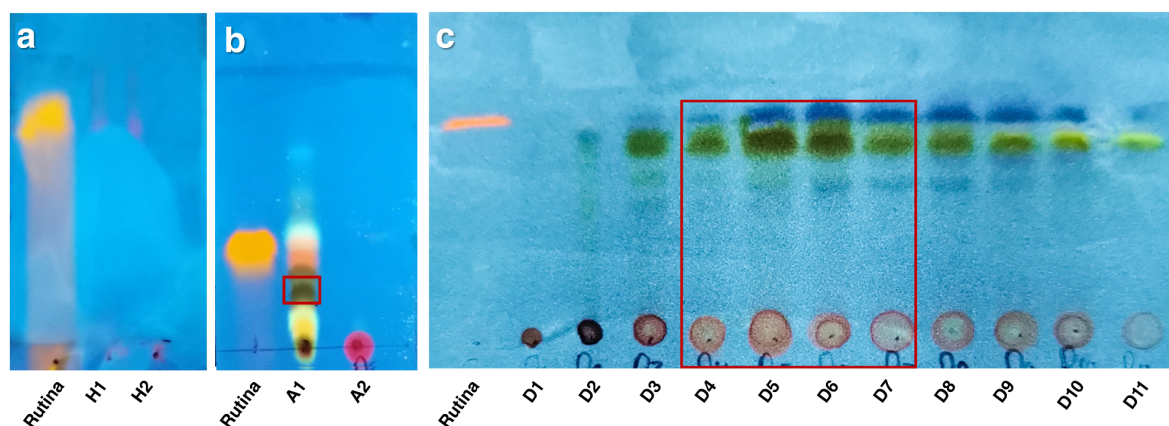


Figura 13. Cromatografía en capa fina placa reversa CH₃CN (70%) / H₂O (30%) con revelador de flavonoides de los extractos de hexano (a) y acetona (b), y fracciones de diclorometano (c).

Sin embargo, se eligieron las fracciones D4, D6, y D7, a las cuales se les lavaron las clorofilas para su posterior análisis en HPLC (Figura 14), las cuales mostraron la presencia del Flav1 reportado por Miranda (2021).

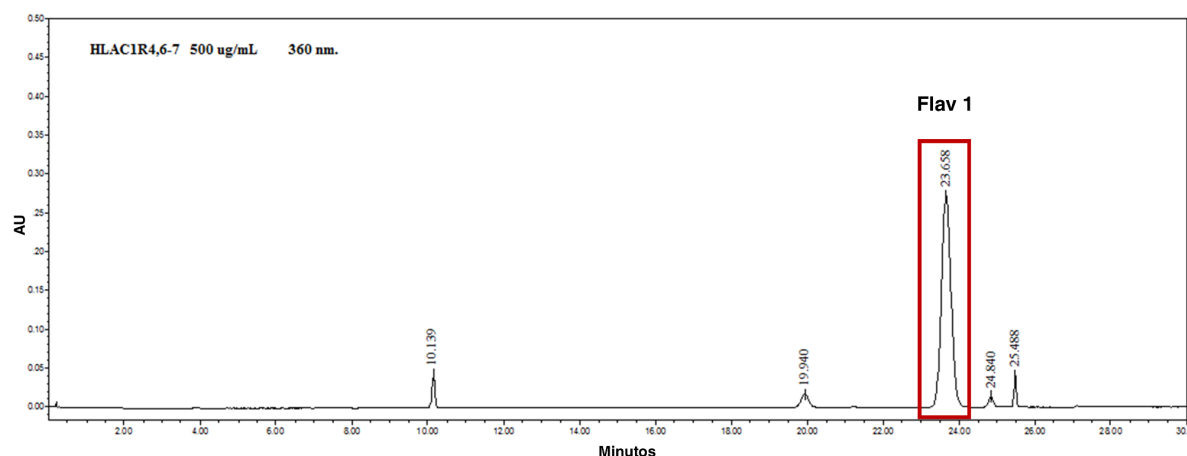


Figura 14. Cromatograma de análisis por HPLC de D4,6-7 con RT de 10.139, 19.940, 23.658, 24.840, y 25.488 minutos detectados a $\lambda=360$.

Por otro lado, de la realización de los lavados se obtuvo un extracto rico en Flav1, el cual fue analizado por HPLC para verificar la presencia de Flav1 (Figura 15).

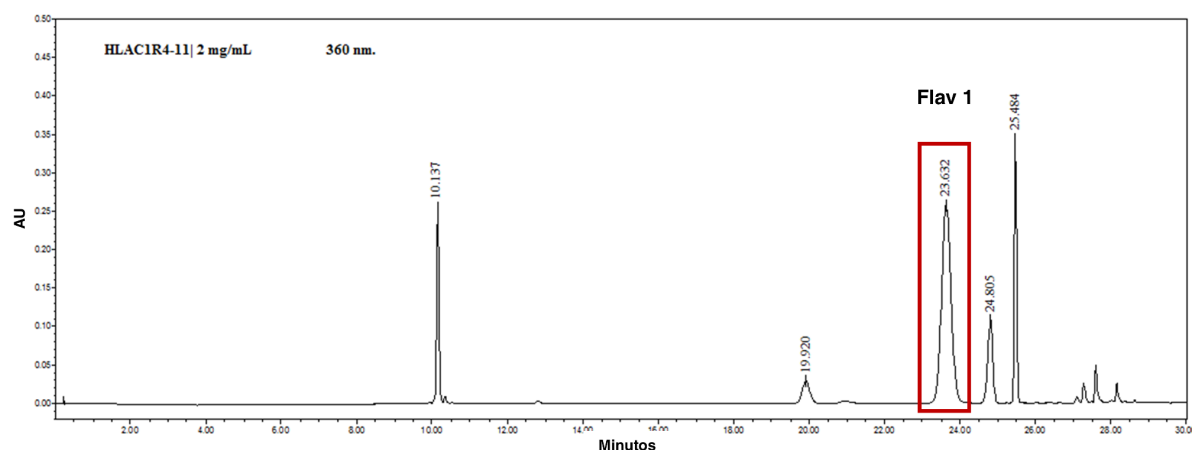


Figura 15. Cromatograma de análisis por HPLC de D4-11 con RT de 10.139, 19.940, 23.632, 24.805, y 25.484 minutos detectados a $\lambda=360$.

El cromatograma muestra que a pesar de tener en más concentración otros compuestos, Flav1 se encuentra de manera mayoritaria. Por lo cual, esta técnica de extracción permitió reducir tiempo significativo para la obtención del Flav1, mostró la presencia en mínimas proporciones de otros componentes y una alta concentración de Flav1 (Tiempo 23.658 minutos); lo que corresponde a lo reportado por Miranda-Nuñez y colaboradores (2021). Dejando así una pureza del Flav1 en un $\pm 95\%$, donde, además, se determinó un rendimiento de 0.128% a partir de 57.6 g de extracto seco, sin mencionar que se obtuvo una fracción rica en flavonoide.

10.3. Estudios *in vitro*

Por otra parte, una vez identificado el Flav1, los resultados de citotoxicidad en células C2C12 de este se muestran en la siguiente figura.

Funcionalidad celular de Flav1 y Mix en C2C12

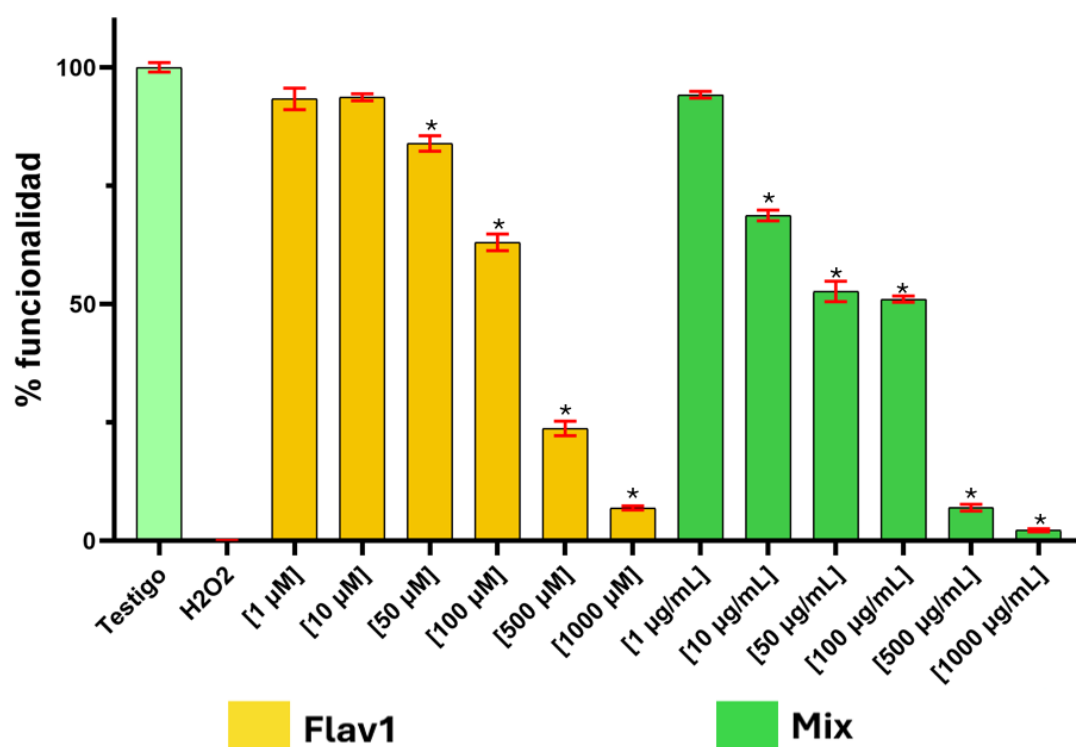


Figura 16. Representación gráfica de la funcionalidad en las células C2C12 con el tratamiento de Flav1 y Mix. Media $\pm$ E.E.M. *Diferencia significativa respecto al grupo control $p \leq 0.05$ (ANOVA de una vía y Tukey).

Estos resultados muestran que el Flav1 empieza a reducir la viabilidad celular a partir de una concentración de 50 μ M, por lo que en futuros experimentos para evaluar la acción del Flav1, se considerarán concentraciones de 1-10 μ M.

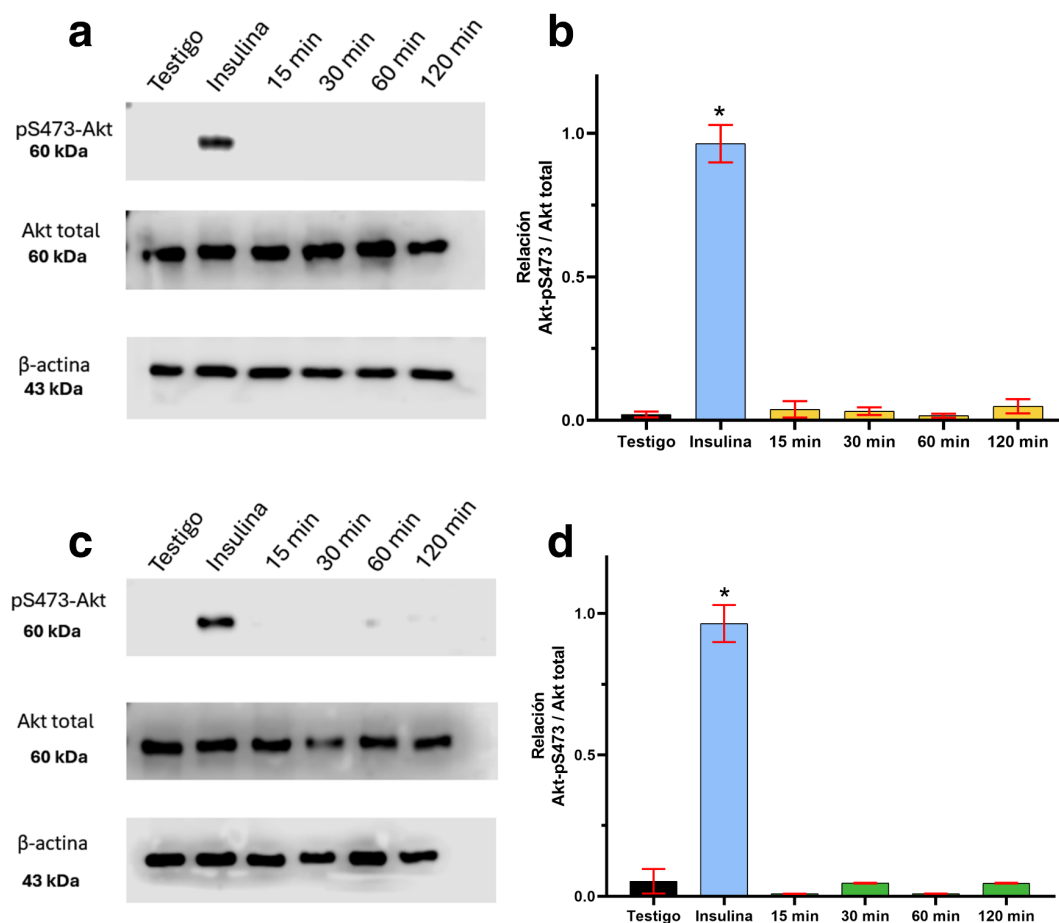


Figura 17. Efecto de Flav1 y Mix sobre células C2C12 a diferentes minutos de tratamiento. a) Western Blot a 1 μ M de Flav1 de tratamiento. b) Representación del promedio, error estándar, y diferencia significativa (*) con respecto al grupo testigo $p \leq 0.05$ (ANOVA y Tukey). c) Western Blot a 1 μ g/mL de Mix de tratamiento. d) Representación del promedio, error estándar, y diferencia significativa (*) con respecto al grupo insulina $p \leq 0.05$ (ANOVA de una vía y Tukey).

Estos resultados muestran que, a diferentes tiempos, al menos a la concentración mostrada en la figura anterior, el Flav1 y Mix no presentan alguna respuesta en Akt2 en células C2C12, por lo cual, se decidió evaluar a

concentraciones de 0.1 y 10 μM de Flav a 15 y 30 minutos; así como a concentraciones de 0.1 y 10 $\mu\text{g/mL}$ de Mix (Figura 18 y 19).

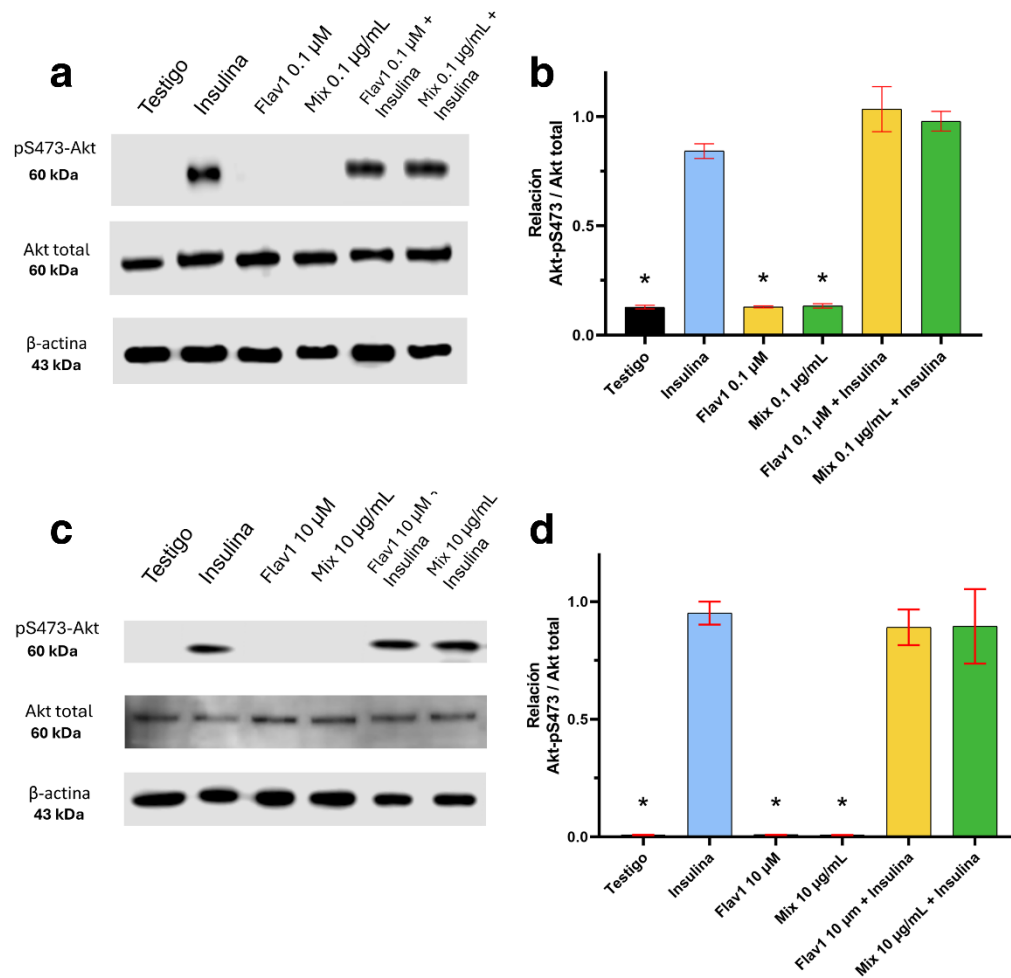


Figura 18. Efecto de Flav1 y Mix sobre células C2C12 a 15 minutos de tratamiento. a) Western Blot a 0.1 μM de Flav1 y 0.1 $\mu\text{g/mL}$ de Mix. b) Representación del promedio, error estándar, y diferencia significativa (*) con respecto al grupo insulina $p \leq 0.05$ (ANOVA de una vía y Tukey) de las concentraciones 0.1 μM y 1 $\mu\text{g/mL}$ de Flav1 y Mix respectivamente. c) Western Blot a 10 μM de Flav1 y 10 $\mu\text{g/mL}$ de Mix. d) Representación del promedio, error estándar, y diferencia significativa (*) con respecto al grupo insulina $p \leq 0.05$

(ANOVA y Tukey) de las concentraciones 10 μ M y 10 μ g/mL de Flav1 y Mix respectivamente.

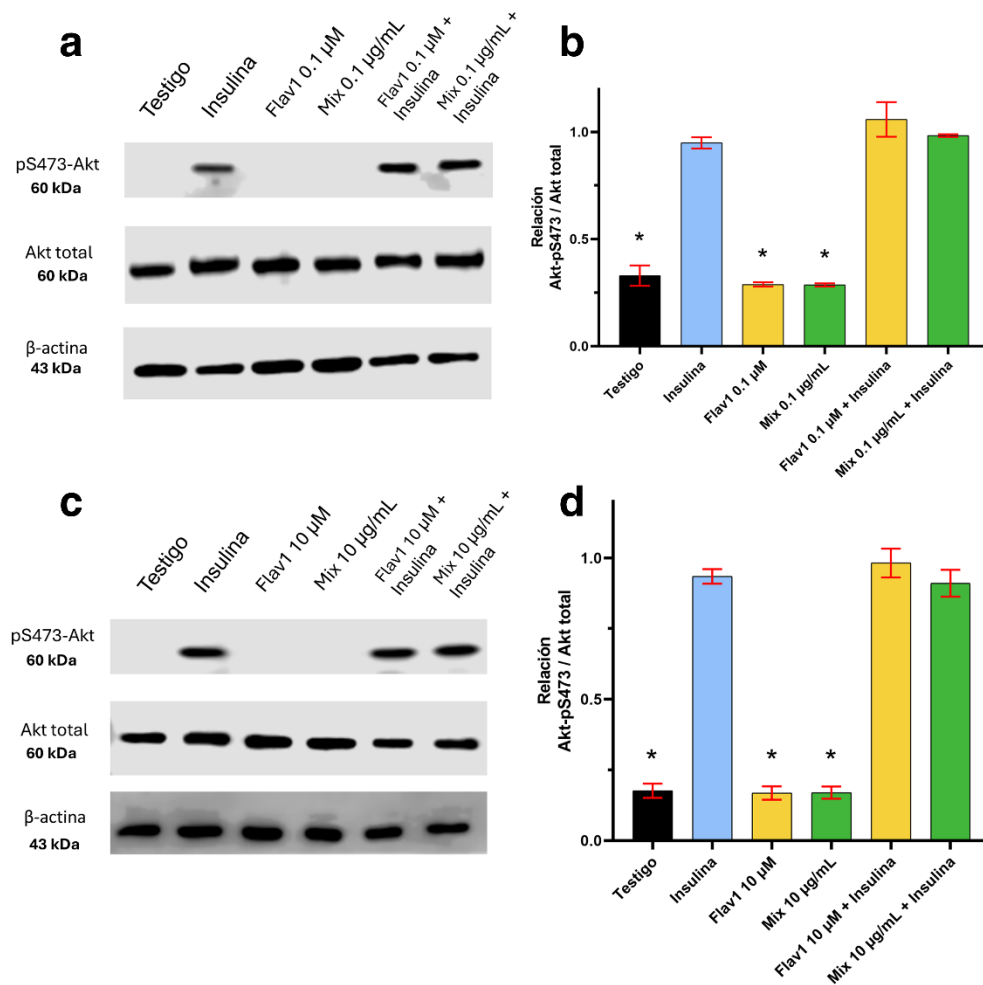


Figura 19. Efecto de Flav1 y Mix sobre células C2C12 a 30 minutos de tratamiento con insulina. a) Western Blot a 0.1 μ M de Flav1 y 0.1 μ g/mL de Mix. b) Representación del promedio, error estándar, y diferencia significativa (*) con respecto al grupo insulina $p \leq 0.05$ (ANOVA de una vía y Tukey) de las concentraciones 0.1 μ M y 1 μ g/mL de Flav1 y Mix respectivamente. c) Western Blot a 10 μ M de Flav1 y 10 μ g/mL de Mix. d) Representación del promedio, error estándar, y diferencia significativa (*) con respecto al grupo insulina $p \leq 0.05$ (ANOVA de una vía y Tukey) de las concentraciones 10 μ M y 10 μ g/mL de Flav1 y Mix respectivamente.

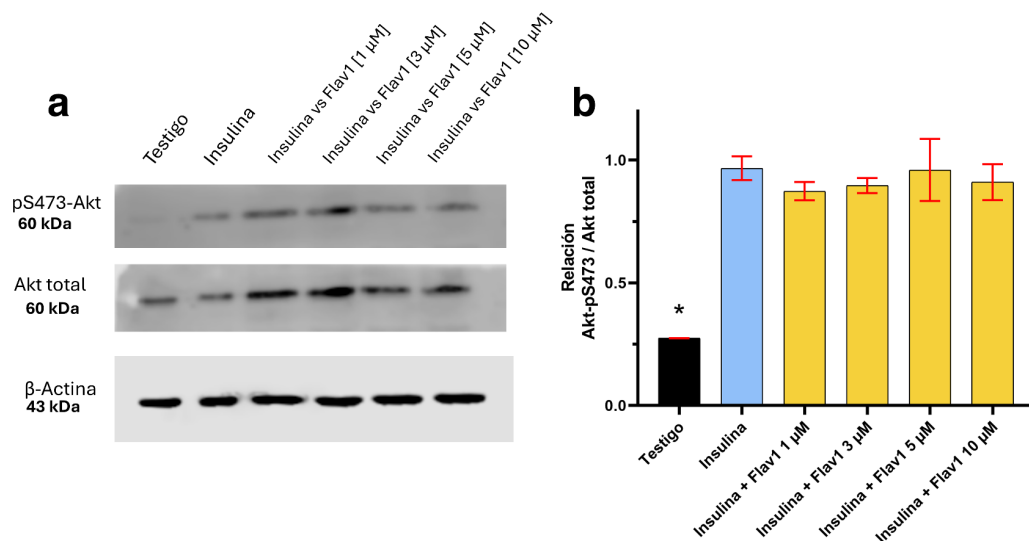


Figura 20. Efecto de Flav1 y Mix sobre células C2C12 a 15 minutos de tratamiento con insulina. a) Western Blot de los tratamientos a diferentes concentraciones (1, 3, 5 y 10 μM) de Flav1 con insulina a tiempo de 15 minutos de tratamiento. a) Western Blot. b) Representación del promedio, error estándar, y diferencia significativa (*) con respecto al grupo insulina $p \leq 0.05$ (ANOVA de una vía y Tukey).

Con base a los resultados obtenidos, se realizaron inmunofluorescencias para confirmar que Flav1 y Mix estén traslocando GLUT4 a pesar de no activar Akt2 a concentraciones de Flav1 a 0.1, 1, y 10 μM ; y 0.1, 1, y 10 $\mu\text{g/mL}$ de Mix para verificar si aún existe la traslocación de GLUT4 (Figura 21).

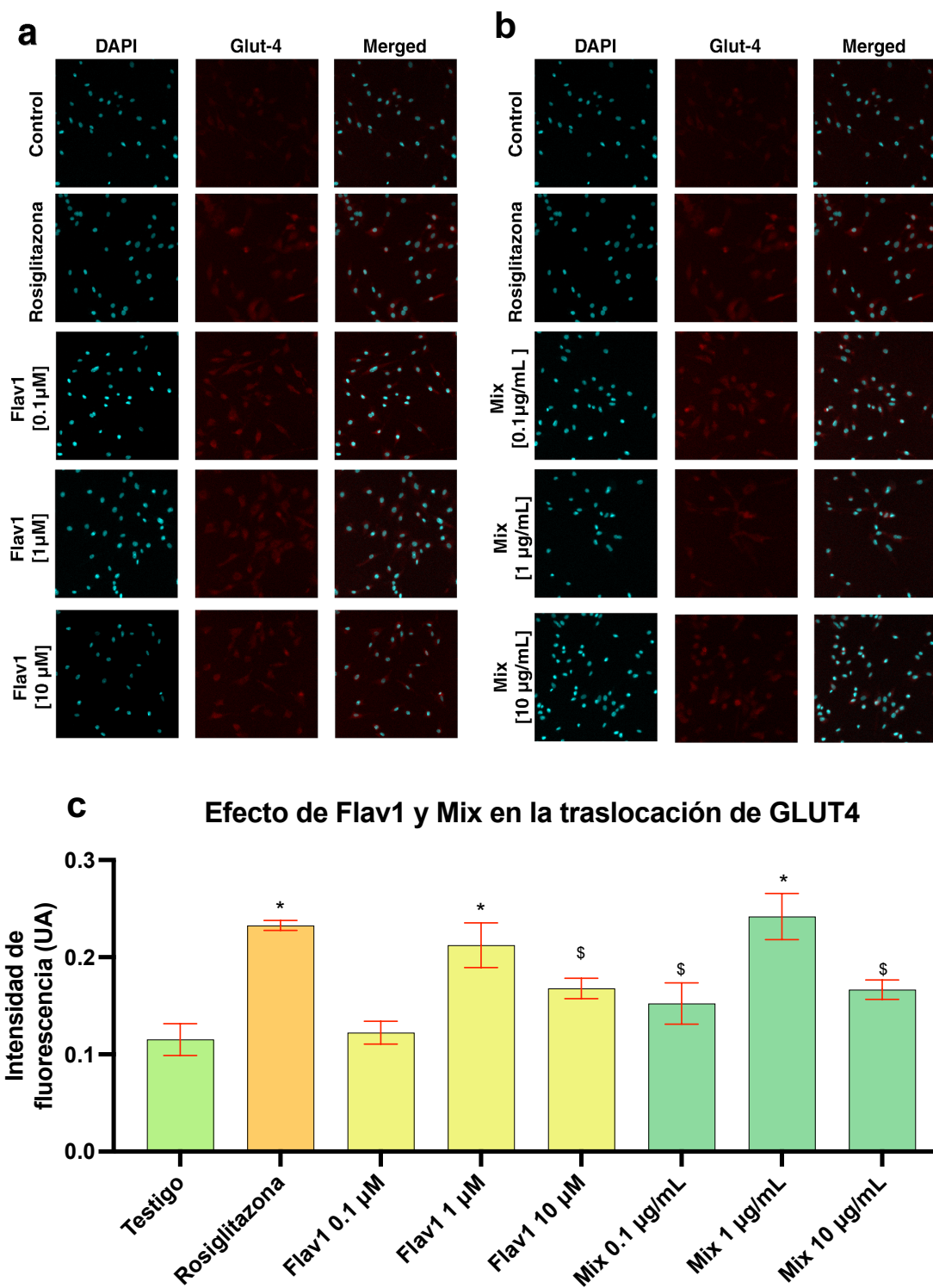


Figura 21. Inmunofluorescencias en células C2C12 para evaluar la traslocación de GLUT4 con estímulo de Flav1 (a) y Mix (b), así como la representación del promedio, error estándar, y diferencia significativa (*) con respecto al grupo

testigo y (\$) con respecto al grupo testigo y rosiglitazona $p \leq 0.05$ (ANOVA de una vía y Tukey).

Las imágenes obtenidas por fluorescencia muestran que Flav1 tiene la capacidad de traslocar GLUT4 en tratamientos de 30 minutos a concentraciones de 1 y 10 μM para el caso de Flav1, y 0.1, 1 y 10 $\mu\text{g/mL}$ para el caso de Mix. Su nivel de traslocación fue comparado con los controles y se obtuvo que las mejores concentraciones para la traslocación del GLUT4 fue 1 μM en el caso del Flav1 y 1 $\mu\text{g/mL}$ para el caso del Mix. Donde cabe resaltar que las demás concentraciones o exhibían una traslocación mayor al grupo testigo, pero sin llegar a traslocar al mismo nivel que el control de rosiglitazona.

11. Discusión

Ahora bien, en cuanto a la parte fitoquímica, la extracción aquí propuesta permitió reducir los tiempos de extracción en comparación con lo reportado por Miranda y colaboradores (2021), obteniendo una alta pureza del compuesto en menor tiempo. Asimismo, el perfil cromatográfico obtenido en este trabajo presentó correspondencia con los resultados previamente reportados en la literatura, lo que sugiere que la metodología empleada permitió la obtención del flavonoide de interés con características similares a las descritas previamente.

Se ha reportado que diferentes flavonoides, como la antocianina, la tangeretina o el galato de epigallocatequina, pueden participar en la regulación del metabolismo de glucosa mediante la activación de vías de señalización como AMPK, promoviendo la fosforilación indirecta de AS160 y favoreciendo la translocación de GLUT4 hacia la membrana plasmática (Hajiaghaalipour et al.,

2015). En este trabajo, la interacción predicha entre Flav1 y la proteína Akt2 no mostró características favorables, debido a que los resultados obtenidos mediante acoplamiento molecular indicaron una baja estabilidad del complejo proteína-ligando (Tabla 1 y 2). Estos resultados se correlacionan con los ensayos experimentales, donde Flav1 no promovió la activación de Akt (Figura 18, 19 y 20), sugiriendo que la translocación de GLUT4 observada no estaría mediada directamente por la activación de esta cinasa.

Sin embargo, aunque Akt2 representa uno de los principales mediadores de la señalización de insulina, la movilización de GLUT4 puede ser regulada mediante rutas alternas independientes de Akt. En este sentido, se ha descrito que la activación de AMPK y la regulación de proteínas asociadas al tráfico vesicular pueden favorecer la translocación de GLUT4 mediante mecanismos alternativos a la vía clásica PI3K/Akt (Kim et al., 2012). En concordancia con esto, Flav1 mostró capacidad para inducir la translocación de GLUT4 (Figura 21), resultado que coincide con lo reportado previamente por Miranda y colaboradores (2021), indicando que el compuesto podría estar modulando algún punto alternativo dentro de la regulación del transporte de glucosa.

Por otro lado, el acoplamiento molecular de Flav1 con la proteína AS160 representa un análisis preliminar para la identificación de posibles blancos moleculares involucrados en este proceso. Los resultados obtenidos mostraron valores negativos de energía libre de unión (ΔG_u) (Tabla 3), sugiriendo una interacción favorable entre el flavonoide y esta proteína. Asimismo, el análisis energético indicó que las interacciones electrostáticas podrían contribuir de manera importante a la estabilidad del complejo predicho. Estos resultados

permiten proponer a AS160 como un posible mediador de la respuesta inducida por Flav1; sin embargo, es necesario validar experimentalmente esta interacción mediante la evaluación de la fosforilación de AS160 y otros componentes relacionados con la vía de señalización de insulina.

La posible participación de AS160 resulta relevante debido a que esta proteína funciona como un punto regulador del tráfico de vesículas GLUT4 mediante la modulación de proteínas Rab, por lo que su activación podría explicar la translocación de GLUT4 observada en ausencia de activación de Akt2. Esto coincide con reportes donde diversos flavonoides favorecen la fosforilación de AS160 y AMPK, contribuyendo al incremento del transporte de glucosa celular (Kim et al., 2012). En conjunto, estos resultados sugieren que Flav1 podría favorecer la captación de glucosa mediante mecanismos independientes de Akt2, posicionándolo como un compuesto de interés para continuar explorando nuevas dianas moleculares dentro de la señalización metabólica asociada a la diabetes.

12. Conclusión

Los resultados obtenidos sugieren que, aunque la translocación de GLUT4 no está siendo regulada directamente por Akt2 en respuesta al estímulo de Flav1, la interacción de esta flavona con la proteína AS160 ofrece un posible mecanismo alternativo de regulación. Esto indica que la vía de señalización involucrada en la translocación de GLUT4 podría estar siendo modulada a través de AS160, independientemente de la activación convencional de Akt2.

Estos hallazgos abren nuevas perspectivas para comprender los mecanismos moleculares que controlan la translocación de GLUT4, destacando el papel potencial de Flav1 en la regulación de la captación de glucosa. Futuras investigaciones deberán profundizar en los detalles de esta interacción, así como explorar otras posibles vías de señalización implicadas, lo que podría tener implicaciones relevantes en el tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes.

13. Perspectivas

Por el número de grupos hidroxilo de Flav1, este podría estar regulando la translocación de GLUT4 por medio de cambios en el estrés oxidativo celular. Asimismo, podría estar desregulando el calcio. lo que podría activar vías auxiliares para poder traslocar GLUT4 de manera indirecta y no por la vía canónica de la vía de señalización de la insulina.

14. Referencias

- Atrahimovich, D., Avni, D., & Khatib, S. (2021). Flavonoids-Macromolecules Interactions in Human Diseases with Focus on Alzheimer, Atherosclerosis and Cancer. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 10(3), 423. <https://doi.org/10.3390/antiox10030423>
- Berendsen H. J. C., Van Der Spoel D., and Van Drunen R. (1995). 'GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation PROGRAM SUMMARY Title of program:

GROMACS version 1.0, [Online]. Available:
<http://rugmd0.chela.rug.nl/gmx/gmx,egi>

Carrasco Sánchez Luis Angel, Zamilpa Álvarez Alejandro, Blancas Flores Gerardo, Fortis Barrera Ángeles, Serratos Álvarez Iris Natzielly. (2024). Extracción y evaluación de citotoxicidad in vitro del 5, 7, 4'-trihidroxi-3, 6, 3, 5'-tetrametoxiflavona (Flav1) a partir de *Tillandsia usneoides*. REVISTA TENDENCIAS EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA. Año 10, No. 10. https://revistatediq.azc.uam.mx/Docs/Revista_TeDIQ_2024_is_sn_en_tramite.pdf

Dirk A. Heering, Nelson Rhodes, Jack D. Leber, Tammy J. Clark, Richard M. Keenan, Louis V. Lafrance, Mei Li, Igor G. Safonov, Dennis T. Takata, Joseph W. Venslavsky, Dennis S. Yamashita, Anthony E. Choudhry, Robert A. Copeland, Zhihong Lai, Michael D. Schaber, Peter J. Tummino, Susan L. Strum, Edgar R. Wood, Derek R. Duckett, Derek Eberwein, Victoria B. Knick, Timothy J. Lansing, Randy T. McConnell, ShuYun Zhang, Elisabeth A. Minthorn, Nestor O. Concha, Gregory L. Warren, and Rakesh Kumar. (2008). Identification of 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-[(3S)-3-piperidinylmethyl]oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)-2-methyl-3-butyn-2-ol (GSK690693), a novel inhibitor of AKT kinase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51 (18), 5663-5679 DOI: 10.1021/jm8004527

Esquivel-Gutiérrez, Edgar; Salgado-Garciglia, Rafael; Noriega-Cisneros, Ruth; Bello-González, Miguel; & SaavedraMolina, Alfredo. (2012). Plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana con propiedades antidiabéticas y antihipertensivas. REVISTA BIOLÓGICAS. 14. 45-52.

Friedman R. A., Honig B. A. (1995). Free Energy Analysis of Nucleic Acid Base Stacking in Aqueous Solution. Biophysical Journal., 69:1528-1535.

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.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.;

Foresman, J. B.; Fox, D. J. (2016). Gaussian, Inc., Wallingford CT.
Gaussian 16 Revision C.01.

García-Torres D, Sánchez-Bouza M, Sánchez-Sánchez P, Sánchez-Frenes P, Naranjo-Hernández L. (2020). Bases moleculares de la diabetes mellitus y su relación con la glicosilación no enzimática y el estrés oxidativo. *Revista Finlay*, 10(3), 10 p.

Garofalo, R. S., Orena, S. J., Rafidi, K., Torchia, A. J., Stock, J. L., Hildebrandt, A. L., Coskran, T., Black, S. C., Brees, D. J., Wicks, J. R., McNeish, J. D., & Coleman, K. G. (2003). Severe diabetes, age-dependent loss of adipose tissue, and mild growth deficiency in mice lacking Akt2/PKB beta. *The Journal of clinical investigation*, 112(2), 197–208. <https://doi.org/10.1172/JCI16885>

Hajiaghaalipour, F., Khalilpourfarshbafi, M., & Arya, A. (2015). Modulation of glucose transporter protein by dietary flavonoids in type 2 diabetes mellitus. *International journal of biological sciences*, 11(5), 508–524. <https://doi.org/10.7150/ijbs.11241>

Hanwell Marcus D, Curtis Donald E, Lonie David C, Vandermeersch Tim, Zurek Eva, Hutchison Geoffrey R. (2012). Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*. 4(17).

Humphrey W., Dalke A., Schulten K. (1996). VMD: Visual molecular Dynamics. *Journal of Molecular Graphics.*, 14: 27-28, 33-38.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México. (25 de febrero de 2025) Comunicado de prensa 45/25. Estadísticas de defunciones registradas (EDR). Consultado en https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2025/edr/EDR_En-sep2024.docx

Jo S, Kim T, Iyer VG y Im W. (2008). CHARMM-GUI: A Web-based Graphical User Interface for CHARMM. J. Comput. Chem. 29:1859-1865.

Kim, M. S., Hur, H. J., Kwon, D. Y., & Hwang, J. T. (2012). Tangeretin stimulates glucose uptake via regulation of AMPK signaling pathways in C2C12 myotubes and improves glucose tolerance in high-fat diet-induced obese mice. Molecular and cellular endocrinology, 358(1), 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.03.013>

Kolasa, M., Galita, G., Majsterek, I., Kucharska, E., Czerczak, K., Wasko, J., Becht, A., Fraczyk, J., Gajda, A., Pietrzak, L., Szymanski, L., Krakowiak, A., Draczynski, Z., & Kolesinska, B. (2021). Screening of Self-Assembling of Collagen IV Fragments into Stable Structures Potentially Useful in Regenerative Medicine. International journal of molecular sciences, 22(24), 13584. <https://doi.org/10.3390/ijms222413584>

López Luengo, M^a Tránsito. (2002). Flavonoides. Offarm. 21(4). pp108-113. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-flavonoides-13028951>

Miranda-Núñez Jhovan Eduardo. (2021). Análisis químico de *Tillandsia usneoides* Linneo y su participación en el metabolismo de glucosa en células C2C12 y hepatocitos primarios. [Tesis de maestría. Universidad Autónoma Metropolitana]. Recuperado de: <https://bindani.izt.uam.mx/concern/tesiuams/ht24wj605?locale=pt-BR>

Miranda-Núñez, J. E., Zamilpa-Alvarez, A., Fortis-Barrera, A., Alarcon-Aguilar, F. J., Loza-Rodriguez, H., Gomez-Quiroz, L. E., Salas-Silva, S., Flores-Cruz, M., Zavala-Sanchez, M. A., & Blancas-Flores, G. (2021). GLUT4 translocation in C2C12 myoblasts and primary mouse hepatocytes by an antihyperglycemic flavone from *Tillandsia usneoides*. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 89, 153622. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153622>

Millan-Pacheco, C., Serratos, I. N., Félix-Martínez, G. J., Blancas-Flores, G., Osorno, A., & Godínez, R. (2025). Cholesterol Concentration in Cell Membranes and its Impact on Receptor-Ligand Interaction: A Computational Study of ATP-Sensitive Potassium Channels and ATP Binding. *The Journal of membrane biology*, 258(3), 225–236. <https://doi.org/10.1007/s00232-025-00345-4>

NCSS 2023 Statistical Software (2023). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, [ncss.com/software/ncss](https://www.ncss.com/software/ncss).

Olivares Reyes, Jesús Alberto & Arellano Plancarte Araceli. (2008).
BASES MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA.
REB 27(1): 9-18.

Organización Mundial de la Salud. (14 de noviembre de 2024). Diabetes.
Recuperado el 25 de julio de 2025 en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Park, S. Y., Jin, W., Woo, J. R., & Shoelson, S. E. (2011). Crystal structures of human TBC1D1 and TBC1D4 (AS160) RabGTPase-activating protein (RabGAP) domains reveal critical elements for GLUT4 translocation. The Journal of biological chemistry, 286(20), 18130–18138. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.217323>

Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE. (2004). UCSF Chimera a visualization system for exploratory research and analysis. J Comput Chem. (13):1605-12.

Serratos, I. N., Luviano, A. S., Millan-Pacheco, C., Morales-Corona, J., Alvarado Muñoz, E. J., Campos-Terán, J., & Olayo, R. (2023). Quartz Crystal Microbalance Application and In Silico Studies to Characterize the Interaction of Bovine Serum Albumin with Plasma Polymerized Pyrrole Surfaces: Implications for the Development of Biomaterials. Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids, 39(32), 11213–11223.
<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c00308>

Schrödinger, LLC. Nueva York, NY. (2015). El Sistema de Gráficos Moleculares PyMOL. Versión 1.8

Tong Tuantuan, Ren Ning, Park Soomi, Jiafan Wu, Na Guo, Hyunuk Kang, Eunhye Kim, Yuanyuan Wu, Puming He, Youying Tu, and Bo Li. (2018). Theaflavins Improve Insulin Sensitivity through Regulating Mitochondrial Biosynthesis in Palmitic Acid-Induced HepG2 Cells. *Molecules*. 23(12), 3382. DOI: doi:10.3390/molecules23123382

Wallace, A. C., Laskowski, R. A., & Thornton, J. M. (1995). LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. *Protein engineering*, 8(2), 127–134. <https://doi.org/10.1093/protein/8.2.127>

Yang, J., Cron, P., Thompson, V., Good, V., Hess, D., Hemmings, B.A., Barford, D. (2002). Molecular Mechanism for the Regulation of Protein Kinase B/Akt by Hydrophobic Motif Phosphorylation. *Mol Cell*, 9(6), 1227-1240. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00550-6

15. Anexos

Se anexan evidencias de participaciones en congresos, simposios y revistas en los que se participó durante la realización de la maestría

Elaboración de recursos y objetos virtuales de aprendizaje (OVAs) como material educativo en diferentes unidades de enseñanza-aprendizaje de la UAM-I

Osorio Castillo Nadia Fernanda¹, Castañeda Villa Norma^{2*}, Carrasco Sánchez Luis Ángel³, Mendoza Téllez Jorge Luis¹, Soto Estrada Ana María¹, Serratos Álvarez Iris Natzlielly^{1*}

¹Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química. Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco No. 186. Colonia Leyes de Reforma 1 A Sección, Iztapalapa, Ciudad de México. CP 09310. México

²Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Ingeniería Eléctrica. Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco No. 186. Colonia Leyes de Reforma 1 A Sección, Iztapalapa, Ciudad de México. CP 09310. México

³Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud. Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco No. 186. Colonia Leyes de Reforma 1 A Sección, Iztapalapa, Ciudad de México. CP 09310. México.

*Autor para correspondencia: insa@xanum.uam.mx

ORCID : 0000-0002-8352-2423

Estudio de la interacción entre el ácido poli-gálico (PGAL) y el cristal de urato monosódico para la inhibición de la inflamación

Carrasco Sánchez Luis Ángel¹, Serratos Álvarez Iris Natzlielly^{2*}, Romero Montero Alejandra³, Gimeno Miquel³, Fernández Torres Javier⁴, Zamudio Cuevas Yessica Eduvigis^{4*}

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud. Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco. No. 186. Colonia Leyes de Reforma 1 A Sección, Iztapalapa, Ciudad de México. CP 09310.

²Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química. Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco. No. 186. Colonia Leyes de Reforma 1 A Sección, Iztapalapa, Ciudad de México. CP 09310.

³Facultad de Química, Departamento de Alimentos y Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México. CP 04510

⁴Laboratorio de Líquido Sinovial Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México. CP 14389.

*Autor para correspondencia: yezamudio@inr.gob.mx

ORCID : 0000-0003-1751-3454



Extracción y evaluación de citotoxicidad in vitro del 5, 7, 4'-trihidroxi-3, 6, 3, 5'-tetrametoxiflavona (Flav1) a partir de *T. usneoides*

Carrasco Sánchez Luis Angel¹, Zamilpa Álvarez Alejandro², Blancas Flores Gerardo³, Fortis Barrera Ángeles^{3*}, Serratos Álvarez Iris Natzielly^{4*}

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Posgrado en Biología Experimental Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco. No. 186. Colonia Leyes de Reforma 1 A Sección, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México. CP 09310.

²Instituto Mexicano de Seguro Social, Departamento de Fitoquímica Farmacológica, Centro de Investigación Biomédica del Sur. C. Rep. Argentina 1, Centro, Xochitepec, Mor. CP. 62790

³Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud. Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco. No. 186. Colonia Leyes de Reforma 1 A Sección, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México. CP 09310.

⁴Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química. Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco. No. 186. Colonia Leyes de Reforma 1 A Sección, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México. CP 09310.

*Autor para correspondencia: anfor1110@gmail.com

ORCID 0000-0003-0923-501X

**LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA Y EL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD**
Otorgan la presente

Constancia

a: Carrasco Sánchez Luis Angel, , Serratos Álvarez Iris Natzielly, Fortis-Barrera Ángeles, Zamilpa Álvarez Alejandro, Millán Pacheco Cesar, Jacqueline Rebeca Del Villar Licon, Blancas Flores Gerardo.

Por la Presentación del Trabajo en Cartel:
"Evaluación de la interacción del 5, 7, 4'-trihidroxi-3, 6, 3, 5'-tetrametoxiflavona (FLAV1) con la proteína cinasa B (AKT2) y su viabilidad en células de músculo y hepatocitos"

En el XXVIII Simposio del Departamento de Ciencias de la Salud
Celebrado del 27 al 01 de diciembre del 2023

Dr. Fernando Rivera Cabrera
Jefe del Departamento de Ciencias de la Salud

Comité Organizador: Dra. Elsa Cervantes Ríos, Dra. Norma Edith López Díaz-Guerrero, Dra. Adriana Alarcón Aguilar, Dra. Ofelia Limón Morales, Dra. Bárbara Vargas Miranda, Dr. Noé Salinas Arreortua, Dra. Denise Raddatz Mota, Dr. Gerardo Blancas Flores.

Otorga la presente
Constancia

a: **Luis Ángel Carrasco Sánchez**

Por presentar la ponencia del *trabajo de investigación*:
Estudio de la interacción entre el ácido poli-gálico (PGAL) y el cristal de urato monosódico para la inhibición de la inflamación
En la modalidad *Oral*
dentro de las actividades del XIV Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química, celebrado de forma virtual los días del 5 al 7 de julio del 2023.
Coautores
Serratos Álvarez Iris Natzelly, Romero Montero Alejandra, Gimeno Miquel, Fernández Torres Javier, Zamudio Cuevas Yessica Eduvigis

Ciudad de México, a de octubre de 2023.


Dra. Teresa Merchand Hernández
Directora de la
División de Ciencias Básicas e Ingeniería


Dr. Rafael Pérez Flores
Jefe del
Departamento de Ciencias Básicas


Dr. Cirilo García Martínez
Presidente del Comité Organizador del
XIV Congreso Internacional de Docencia e
Investigación en Química



Dear Luis,

It is a pleasure to inform you that you have been selected to present your research in the BioSciences: Biochemistry and Cell Biology section at the [Gulf Coast Undergraduate Research Symposium \(GCURS\)](#) that will be held by Rice University on Nov. 9-10!

The format you have been assigned to present in is: In-person

Please confirm receipt of this email and your intention to present at the symposium by using the reply form on your GCURS admissions status page no later than Oct. 15.

If you have requested a travel award, more information is forthcoming from your section.

More information will follow as we move closer to the symposium date. Remember, GCURS is not a poster session - you will be giving a talk on your research, and your section will send more details soon.

Should you have questions about GCURS or this letter, we encourage you to reach out to your [section administrator](#), or email gcurs@rice.edu. We look forward to meeting you and learning about your research!

Regards,

The GCURS team

El comité científico y organizador extiende la presente

CONSTANCIA

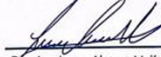
a

Carrasco-Sánchez Luis Angel , Serratos-Álvarez Iris, Hernández-Valencia Carmen, Martínez-Flores Karina, López-Macay Ambar, Fernández Torres Javier, Romero-Montero Alejandra, Gineno Miquel, Zamudio-Cuevas Yessica.

Por su participación con el trabajo de investigación

**INTERACCIÓN IN SILICO ENTRE POLI-ÁCIDO GÁLICO Y
RECEPTORES TIPO TOLL PARA LA REGULACIÓN DE LA
FAGOCITOSIS EN UN MODELO IN VITRO DE GOTA.**


Dr. Juan Morales Corona
Jefe del Depto de Física
UAM-Iztapalapa


Dña. Ana Laura Álvarez Mejía
Posdoctorante
CONAHCYT-UAM


Dr. Rodrigo Mondragón Lozano
Catedrático
CONAHCYT-IMSS



El equipo organizador del Synbio Bootcamp en asociación
con el Departamento de Biotecnología de la Universidad
Autónoma Metropolitana, otorga la presente

Constancia

a

**Luis Ángel Carrasco
Sánchez**

por su participación como ponente de la conferencia temática
'Docking Molecular' durante el programa de instrucción del
Synbio Bootcamp 4.0 para alumnos de bachillerato y
universidad que se llevó a cabo los días 9 a 18 de abril del
2024.

Agradecemos inmensamente su labor voluntaria en nuestro
evento.


Dr. Francisco Cruz Sosa
Jefe del Departamento de
Biotecnología UAM-I


Mtro. Ediner Fuentes Campos
Organizador de Synbio Bootcamp 4.0

Ciudad de México a 28 de mayo del 2024



August 2024

TO WHOM IT MAY CONCERN
Present

This is to certify that *Luis Angel Carrasco Sánchez, Yessica Zamudio-Cuevas, Carmen Hernández-Valencia, Karina Martínez-Flores, Ambar López-Macay, Javier Fernández Torres, Alejandra Romero Montero, Miquel Gimeno, Iris Serratos-Álvarez* presented the contribution: **ROLE OF POLY-GALLIC ACID (PGAL) IN GOUT AND ITS INTERACTION WITH MONOSODIUM URATE CRYSTALS (MSU)** as **Poster** modality, in the *ES. Biomaterials: Soft and Hard Materials, Surface Modifications, and their Relevance in Health Applications (LEGACY)* Symposium at the **32nd International Materials Research Congress** held in Cancun, Mexico from August 18th to 23th, 2024.

Sincerely,

Jesús González Hernández
President

49

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA CHAPINGO
DEPARTAMENTO DE FITOTECNIA
Otorgan el presente



RECONOCIMIENTO

a: Biol. Exp. Luis Ángel Carrasco Sánchez

Por su participación como ponente con la conferencia "Heno, más que un uso ornamental"
como parte del SIMPOSIO DE BROMELIAS, DIVERSIDAD, CONSERVACIÓN Y POTENCIAL.

Chapingo, México a 17 de mayo de 2024



SIMPOSIO DE
BROMELIAS
DIVERSIDAD, CONSERVACIÓN Y POTENCIAL

M.C. Román Sánchez Carrillo
Subdirector de Extensión y Servicio
del Departamento de Fitotecnia

El comité científico y organizador extiende la presente

CONSTANCIA

a

Luis Ángel Carrasco Sánchez, Iván Humberto Hernández Sánchez, Grecia García Elizalde, Iris Natzielly Serratos Álvarez, Ana María Soto Estrada, Javier Barrios González

Por su participación con el trabajo de investigación

Nanopartículas de plata como agentes antimicrobianos



Universidad Autónoma Metropolitana
Casa abierta al tiempo **Azacapotzalco**

Otorga la presente
Constancia

a: **Luis Ángel Carrasco Sánchez**

Por presentar la ponencia del trabajo de investigación
Modelado de la interacción de la flutamida como citoprotector ante el uso de aminoglucósidos como antibióticos
en la modalidad Cartel
dentro de las actividades del XVI Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química (XVI CIDIQ), celebrado los días lunes 14 y martes 15 de julio de 2025.
Coautores
Ambar López Macay, Cesar Millan Pacheco, Gerardo David Hernández Cornejo, Iris Natzielly Serratos Álvarez, Norma Castañeda Villa

Ciudad de México, a 17 de julio de 2025.

This block contains the signatures of the organizing committee members. From left to right: the signature of Dr. Rafael Escarela Pérez, Director de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería; the signature of Dr. Ricardo Teodoro Páez Hernández, Jefe del Departamento de Ciencias Básicas; and the signature of Dr. Gerardo Chávez Esquivel, Presidente del Comité Organizador del XIV Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química.