

II. ÍNDICE GENERAL

I. AGRADECIMIENTOS	1
II. ÍNDICE GENERAL	2
III. ÍNDICE DE TABLAS.....	3
IV. ÍNDICE DE FIGURAS	3
V. RESUMEN.....	5
VI. ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Membrana Celular	7
1.2. Cumarinas.....	9
1.3. Caracterización estructural de la interacción entre sondas fluorescentes y membranas lipídicas.....	14
1.4. Dinámica Molecular.....	14
1.5. DM aplicada al estudio de bicapas lipídicas	19
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	22
2.1. Hipótesis.....	22
2.2. Objetivos	22
2.2.1. Objetivo General.....	22
2.2.2. Objetivos Específicos.....	22
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
3.1. Equipamiento computacional	23
3.2. Modelamiento y parametrización de las sondas fluorescentes.....	23
3.3. Construcción de los sistemas.....	24
3.4. Protocolo de simulación.....	25
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	27
4.1. Distancia entre la sonda fluorescente y la bicapa lipídica.....	27
4.2. Estadística de los estados estacionarios	30
4.3. Perfil de densidad de masas.....	32
4.4. Análisis de función de distribución radial.....	33
4.5. Análisis de desviación cuadrática media.....	34

4.6.	Perfil de parámetros de orden.....	36
5.	CONCLUSIONES.....	38
6.	REFERENCIAS.....	40
7.	ANEXOS.....	45
7.1.	Parametrización.....	45
7.2.	Rutinas para DM.....	46
7.2.1.	Archivo de configuración para NAMD.....	46
7.2.2.	Archivo PSF para construir la topología de las sondas fluorescentes.....	48
7.3.	Rutinas para el análisis de las trayectorias.....	49
7.3.1.	Distancia entre el centro de masa de la sondas y el centro de masa de la membrana.....	49
7.3.2.	Parámetros de orden del deuterio.....	51

III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	- Tiempos de inserción de cada sonda fluorescente en el interior de POPC.....	27
Tabla 2.	- Ubicación representativa de las sondas fluorescentes en POPC.....	31

IV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	- Estructura molecular de POPC.....	8
Figura 2.	- Estructura química y esquema de numeración de la cumarina.....	9
Figura 3.	- Biosíntesis de cumarinas a partir del ácido shikímico.....	10
Figura 4.	- Síntesis de derivados de cumarina por reacción de Pechmann.....	10
Figura 5.	- Células de neuroblastoma humano tratadas con los compuesto 1 , 2 y 3	12
Figura 6.	- Estructura química de las Bromo-Cumarinas.....	12
Figura 7.	- Reacción de DPPEC con OH [*]	13
Figura 8.	- Representación de los términos enlazantes y no-enlazantes.....	16
Figura 9.	- Condiciones periódicas de borde en dos dimensiones.....	19
Figura 10.	- Definición de los ángulos relevantes usados en el cálculo de S_{CD}	21
Figura 11.	- Localización de los compuestos 1 , 2 y 3 sobre la membrana.....	24
Figura 12.	- Etapas en la construcción del sistema.....	25

Figura 13. - Orientación de cada compuesto durante el transcurso de la DM	28
Figura 14. - Evolución del tiempo de simulación para las distancias entre el centro de la bicapa, el centro del bromo y el grupo cumarina en la coordenada z.....	29
Figura 15. - Histograma de localización para las tres sondas fluorescentes durante las simulaciones realizadas.	31
Figura 16. - Perfiles de densidad de masas para los diferentes componentes del sistema sonda-membrana	32
Figura 17. - Función de distribución radial del bromo respecto los carbonos C16 y C18 de las cadenas <i>sn-1</i> y <i>sn-2</i> de POPC	33
Figura 18. - RMSD de los compuestos 1 , 2 y 3 durante los últimos 30 ns de simulación	34
Figura 19. - Posición final de los compuestos 1 , 2 y 3	35
Figura 20. - Parámetros de orden del deuterio $ S_{CD} $	37