

2. ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	1
2. ÍNDICE	2
3. ÍNDICE DE TABLAS.....	4
4. ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
5. ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	8
6. RESUMEN.....	13
7. ABSTRACT.....	15
8. INTRODUCCIÓN.....	17
8.1. Dendrimeros	17
8.1.1. Dendrimeros de PAMAM.....	18
8.2. Moléculas en Estudio.....	22
8.2.1 Dendrimeros PAMAM G ₀ -NH ₂ , G ₁ -NH ₂ , G ₄ -NH ₂	22
8.2.2. Fenobarbital y Primidona.....	25
9. MOTIVACIÓN.....	28
10. HIPÓTESIS.....	29
11. OBJETIVOS.....	29
11.1. Objetivo general	29
11.2. Objetivos específicos	29

<u>12. METODOLOGÍA</u>	<u>31</u>
12.1. Obtención Estructuras 3D	31
12.2. Experimentos de Acoplamiento Molecular.....	31
12.3. Optimización de las Estructuras por Métodos Químico Cuánticos.....	32
12.4. Parametrización de las Estructuras de los Fármacos.....	33
12.5. Dinámicas Moleculares y Optimización del Complejo PAMAM/Fármaco....	36
<u>13. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</u>	<u>38</u>
13.1. Resultados Preliminares obtenidos por medio de Docking Molecular y Química Cuántica.....	38
13.2. Resultados obtenidos por medio de Dinámica Molecular.....	43
13.2.1. Sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital cargado.....	47
13.2.2. Sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona neutra.....	61
13.2.3. Sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital neutro.....	74
13.2.4. Sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona Cargada.....	86
<u>14. CONCLUSIONES.....</u>	<u>97</u>
<u>15. REFERENCIAS.....</u>	<u>101</u>
<u>16. ANEXOS.....</u>	<u>108</u>
16.1. Asistencia a Congresos.....	108
16.2. Métodos de Química Computacional.....	109
16.2.1. Química Cuántica y Mecánica Molecular.....	109
16.2.2. Métodos de Docking.....	113
16.2.3. Dinámica Molecular.....	113

3. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Energías de unión obtenidas a partir del Docking realizado sobre los 16 complejos PAMAM/Fármaco..... 38

Tabla 2: Energías de Interacción calculadas a partir de la Optimización con PM3 realizada sobre los 16 complejos PAMAM/Fármaco..... 41

Tabla 3: Comparación entre los complejos que forman interacciones hidrofóbicas entre el anillo aromático de los fármacos con hidrógenos del carbono unido a las aminas terciarias de PAMAM y los que no lo hacen..... 42

1.

Tabla 4: Energías de Interacción intermoleculares totales sumando las contribuciones electrostáticas y de Van der Waals, incluyendo y excluyendo el solvente..... 43

Tabla 5: Energías de Interacción Electrostática tomando un espacio activo de 12 Å alrededor de los fármacos, incluyendo y excluyendo el solvente..... 44

Tabla 6: Energías de Interacción de Van der Waals tomando un espacio activo de 5 Å alrededor de los fármacos, incluyendo y excluyendo el solvente..... 44

4. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representación esquemática de un dendrímero, modificado de (Tolia y choi, 2008).....	17
Figura 2: PAMAM G ₀ , obtenido de (Liyanage y col., 2013).....	22
Figura 3: PAMAM G ₁ , obtenido de (Liyanage y col., 2013).....	23
Figura 4: PAMAM G ₄ , obtenido de (Klajnert y col., 2003).....	24
Figura 5: Fenobarbital y Primidona en su forma neutra. Imagen obtenida de (Cheng y col., 2008).....	25
Figura 6: Equilibrio entre las formas cargadas y no cargadas de las moléculas de Fenobarbital y Primidona en solución. Imagen obtenida de (Cheng y col., 2008).25	
Figura 7: Solubilidad del Fenobarbital (PBT) y primidona (PMD) en la presencia de diferentes generaciones de dendrímeros PAMAM amino terminados (4mg/mL). Imagen obtenida de Cheng y col. (2008).....	26
Figura 8: Diagrama de flujo de Antechamber que muestra paso a paso la forma en que se genera el archivo de topología del residuo. Los procedimientos básicos que generan las cargas se muestra en el rectángulo de línea discontinua.....	35
Figura 9: Mejores conformaciones PAMAM/Fármaco según los resultados Docking	39
Figura 10: Mejores Conformaciones PAMAM/Fármaco con el método semi-empírico PM3.....	42

Figura 11: Imagen De los fármacos que participan en las simulaciones (a) Fenobarbital cargado, (b) Fenobarbital neutro, (c) Primidona cargada, (d) Primidona neutra. (e) Imagen ramificación final PAMAM.....	45
Figura 12: Distancia menor a 5 Å entre una amina primaria de PAMAM G ₄ -NH ₃ y el nitrógeno desprotonado del Fenobarbital cargado.....	51
Figura 13: Distancia menor a 3,5 Å entre un átomo de nitrógeno de una ramificación final de PAMAM G ₄ -NH ₃ y el átomo O28 que corresponde a un oxígeno del Fenobarbital cargado.....	59
Figura 14: Ubicación propuesta de la molécula de Fenobarbital en las cavidades internas de PAMAM. Imagen obtenida y modificada de Cheng y col. (2009).	60
Figura 15: Distancia menor a 5 Å entre una amina primaria de PAMAM G ₄ -NH ₃ y un átomo de oxígeno de la Primidona neutra.....	65
Figura 16: Distancia menor a 3,5 Å entre un átomo de nitrógeno de una ramificación final del PAMAMG ₄ -NH ₃ y un átomo de oxígeno de la Primidona neutra.....	72
Figura 17: Distancia menor a 5 Å entre una amina primaria de PAMAM G ₄ -NH ₃ y un átomo de oxígeno y a un nitrógeno del Fenobarbital neutro	77
Figura 18: Distancia menor a 3,5 Å entre un par de átomos de nitrógeno de dos ramificaciones finales de PAMAM G ₄ -NH ₃ y dos átomos de oxígeno y del anillo barbitúrico de Fenobarbital neutro.....	84
Figura 19: Distancia menor a 5 Å entre una amina primaria de PAMAM G ₄ -NH ₃ y el átomo de nitrógeno desprotonado de la Primidona cargada	89

Figura 20: Distancia menor a 3,5 Å entre un átomo de nitrógeno de una ramificación final de PAMAM G₄-NH₃ y el átomo O28 que corresponde a un oxígeno de la Primidona cargada..... 84

5. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Dispersión de Energías Electroestática en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital cargado, calculada en un espacio activo de 12 Å.....	47
Gráfico 2: Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción Electroestática del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital cargado, calculada en un espacio activo de 12 Å.....	48
Gráfico 3: Distancias menores a 5 Å que se mantuvieron por más tiempo entre átomos de PAMAM G ₄ -NH ₃ y el átomo N23 que corresponde al nitrógeno desprotonado de Fenobarbital cargado.....	50
Gráfico 4: Dispersión de Energías de Van der Waals en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital cargado, calculada en un espacio activo de 5 Å.....	52
Gráfico 5: Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción de Van der Waals del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital cargado, calculada en un espacio activo de 5 Å.....	53
Gráfico 6: Dispersión de Energía de Interacción Total en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital cargado.....	55
Gráfico 7: Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción Intermolecular Total del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital cargado.....	56
Gráfico 8: Número de enlaces de hidrógeno del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital cargado a lo largo de la Dinámica.....	58

<u>Gráfico 9:</u> Distancias menores a 3,5 Å que se mantuvieron por más tiempo entre átomos de PAMAM G ₄ -NH ₃ y átomos Fenobarbital cargado.....	58
<u>Gráfico 10:</u> Dispersión de Energías Electroestática en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona neutra, calculada en un espacio activo de 12 Å.....	61
<u>Gráfico 11:</u> Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción Electroestática del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona neutra, calculada en un espacio activo de 12 Å.....	63
<u>Gráfico 12:</u> Distancias menores a 5 Å que se mantuvieron por más tiempo entre átomos de PAMAM G ₄ -NH ₃ y átomos de Primidona neutra.....	65
<u>Gráfico 13:</u> Dispersión de Energías de Van der Waals en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona neutra, calculada en un espacio activo de 5 Å.....	66
<u>Gráfico 14:</u> Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción de Van der Waals del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona neutra, calculada en un espacio activo de 5 Å.....	67
<u>Gráfico 15:</u> Dispersión de Energía de Interacción Total del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona neutra	69
<u>Gráfico 16:</u> Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción Intermolecular Total del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona neutra.....	70
<u>Gráfico 17:</u> Número de enlaces de hidrógeno del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona neutra a lo largo de la Dinámica.....	71

<u>Gráfica 18:</u> Distancias menores a 3,5 Å que se mantuvieron por más tiempo entre átomos de PAMAM G ₄ -NH ₃ y átomos Primidona neutra.....	72
<u>Gráfico 19:</u> Dispersión de Energías Electroestática en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital neutro, calculada en un espacio activo de 12 Å.....	74
<u>Gráfico 20:</u> Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción Electroestática del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital neutro, calculada en un espacio activo de 12 Å.....	75
<u>Gráfica 21:</u> Distancias menores a 5 Å que se mantuvieron por más tiempo entre átomos de PAMAM G ₄ -NH ₃ y átomos del Fenobarbital neutro.....	76
<u>Gráfico 22:</u> Dispersión de Energías de Van der Waals en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital neutro, calculada en un espacio activo de 5 Å.....	78
<u>Gráfico 23:</u> Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción de Van der Waals del sistema PAMAMG ₄ -NH ₃ /Fenobarbital neutro, calculada en un espacio activo de 5 Å.....	79
<u>Gráfico 24:</u> Dispersión de Energía de Interación Total del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital neutro.....	81
<u>Gráfico 25:</u> Histogramas de Frecuencia de las Energías de Interacción Intermolecular Total del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital neutro.....	82
<u>Gráfico 26:</u> Número de enlaces de hidrógeno del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Fenobarbital neutro a lo largo de la Dinámica.....	83

<u>Gráfico 27:</u> Distancias menores a 3,5 Å que se mantuvieron por más tiempo entre átomos de PAMAM G ₄ -NH ₃ y átomos Fenobarbital neutro.....	84
<u>Gráfico 28:</u> Dispersión de Energías Electroestática en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona cargada, calculada en un espacio activo de 12 Å.....	86
<u>Gráfico 29:</u> Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción Electroestática del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona cargada, calculadas en un espacio activo de 12 Å	87
<u>Gráfico 30:</u> Distancias menores a 5 Å que se mantuvieron por más tiempo entre átomos de PAMAM G ₄ -NH ₃ y átomos Primidona cargada.....	89
<u>Gráfico 31:</u> Dispersión de Energías de Van der Waals en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona cargada, calculada en un espacio activo de 5 Å.....	92
<u>Gráfico 32:</u> Histogramas de Frecuencia de la Energía de Interacción de Van der Waals del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona cargada, calculada en un espacio activo de 5 Å.....	91
<u>Gráfico 33:</u> Dispersión de Energía de Interacción Total del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona cargada.....	92
<u>Gráfico 34:</u> Histogramas de Frecuencia de la Energía Interacción Intermolecular Total del sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona cargada.....	94
<u>Gráfico 35:</u> Número de enlaces de hidrógeno en el sistema PAMAM G ₄ -NH ₃ /Primidona cargada a lo largo de la Dinámica.....	94

Gráfico 36: Distancias menores a 3,5 Å que se mantuvieron por más tiempo entre átomos de PAMAM G₄-NH₃ y el átomos de la Primidona cargada..... 95