

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
ÍNDICE DE CONTENIDOS	VI
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	X
ÍNDICE DE ESQUEMAS	XII
I RESUMEN	XIII
SUMMARY	XV
II INTRODUCCIÓN	1
2.1.1 Proteínas de Adhesión Celular y su Rol en la Integración de Implantes de Titanio	1
2.1.2 La secuencia RGD y su importancia	1
2.2.1 Los Implantes de Titanio y sus Características	4
2.2.2 Implantes de Titanio	4
2.2.3 Tipos de Implantes	4
2.2.4 Reactividad del TiO ₂ con moléculas de H ₂ O	5
2.3.1 Modelo Tipo Cluster y sus Características	7
2.3.2 Cluster de TiO ₂	7
2.3.3 <i>Embedding</i> en superficies metálicas	8
2.4.1 Modelos de Cluster para Superficies de TiO ₂ Hidratadas	9
2.4.2 Superficie neutral hidroxilada	10
2.5.1 Reactividad del TiO ₂ con Moléculas del Medio Fisiológico como la Fibronectina	12
III HIPÓTESIS	15
IV OBJETIVOS	16
4.1.1 Objetivos Generales.....	16
4.2.2 Objetivos Específicos	16
V MATERIALES Y MÉTODOS	17
5.1.1 Plan de trabajo	17
5.2.1 Restricciones aplicadas a las optimizaciones geométricas	18

5.2.2	Optimización geométrica.....	18
5.2.3	Visualización y modelado de estructuras	19
VI	PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	20
6.1.1	Optimización geométrica de la superficie de TiO ₂ hidroxilada	20
6.1.2	Efecto solvente	21
6.2.1	Interacción del Acetato Sobre la Superficie Hidroxilada	22
6.2.2	Optimización geométrica del Acetato	23
6.2.3	Optimización geométrica del sistema compuesto por el Acetato y el cluster de TiO ₂ (13x15 Å).....	23
6.2.4	Efecto solvente	26
6.3.1	Interacción del Aspartato Sobre la Superficie Hidroxilada.....	28
6.3.2	Optimización geométrica del Aspartato	29
6.3.3	Optimización geométrica del sistema formado por Aspartato y TiO ₂	31
6.3.4	Efecto solvente	33
6.4.1	Interacción de la Arginina Sobre la Superficie Hidroxilada.....	36
6.4.2	Optimización geométrica de la Arginina.....	37
6.4.3	Optimización geométrica del sistema compuesto por Arginina y el cristal de TiO ₂	38
6.4.4	Efecto solvente	40
6.5.1	Minimización de la Proteína Fibronectina y Extracción de las Coordenadas del RGD para Interacción con la Superficie Hidroxilada	42
6.5.2	Optimización del tripéptido RGD manteniendo los parámetros geométricos del dato cristalográfico fijos	44
VII	CONCLUSIONES	46
VIII	BIBLIOGRAFÍA	48
IX	ANEXO	54
	Anexo 1: Secuencia RGD Altamente Conservada	54
	Anexo 2: Espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X (XPS).....	55
	Anexo 3: Carta Gantt.....	56
	Anexo 4: Calores de Formación y Energía de Absorción	58
	Anexo 5: Métodos Semiempíricos	59

Anexo 6: Método Eigen Following	63
Anexo 7: Modelo de solvente COSMO.....	64
Anexo 8: Minimización Energética mediante Dinámica Molecular con el código NAMD.....	64
BIBLIOGRAFIA ANEXO	66

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla N° 1: Actividad de los péptidos sintéticos con mutaciones puntuales	2
Tabla N° 2: Proteínas de adhesión que contienen el tripéptido RGD	3
Tabla N° 3: Largos de enlace en una superficie de TiO ₂ neutral hidroxilada.....	11
Tabla N° 4: Distancias de enlace para la superficie de TiO ₂ hidroxilada	20
Tabla N° 5: Calores de formación para el cluster de TiO ₂ (13x15 Å)	22
Tabla N° 6: Cargas parciales de los átomos de la región de interacción entre TiO ₂ y Acetato en vacío	26
Tabla N° 7: Cargas parciales de los átomos de la región de interacción entre TiO ₂ y Acetato en solvente.....	28
Tabla N° 8: Calores de formación para el cluster de TiO ₂ más Acetato.....	28
Tabla N° 9: Energía de interacción del cluster de TiO ₂ más Acetato	28
Tabla N° 10: Cargas parciales de los átomos de la región de interacción entre TiO ₂ y Aspartato en vacío.....	33
Tabla N° 11: Cargas parciales de los átomos de la región de interacción entre TiO ₂ y Aspartato en solvente.....	36
Tabla N° 12: Calores de formación para el cluster de TiO ₂ más Aspartato.....	36
Tabla N° 13: Energía de interacción del cluster de TiO ₂ más Aspartato	36
Tabla N° 14: Calores de formación para el cluster de TiO ₂ más Arginina	41
Tabla N° 15: Energía de interacción del cluster de TiO ₂ más Arginina	42

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura N° 1: Gráficos inhibición de la adhesión celular	2
Figura N° 2: Representación de un cluster de TiO ₂ estequiométrico	6
Figura N° 3: Representación de la absorción de H ₂ O sobre un cluster de TiO ₂ estequiométrico	7
Figura N° 4: Modelo de un cluster	8
Figura N° 5: Celda unitaria para construir cristales de TiO ₂	9
Figura N° 6: Cluster de TiO ₂ estequiométrico construido para este trabajo de Tesis	10
Figura N° 7: Representación de una superficie de TiO ₂ hidratada construida para este trabajo de Tesis	11
Figura N° 8: Posible interacción de la cadena lateral de aminoácidos ácidos y los hidrógenos de la superficie hidratada de TiO ₂	13
Figura N° 9: Organización de los dominios de Fibronectina FNI, FNII y FNIII.....	14
Figura N° 10: Representación de la geometría optimizada del cluster de TiO ₂ hidroxilado de dimensiones 13x15 Å	21
Figura N° 11: Ionización del Acetato en medio acuoso	22
Figura N° 12: Representación ampliada de la región de interacción entre Acetato y la superficie de TiO ₂ en vacío.....	25
Figura N° 13: Representación de la estructura geométrica alcanzada después de la optimización del sistema compuesto por el Acetato y el cluster de TiO ₂ en solvente	26
Figura N° 14: Representación ampliada de la región de interacción entre Acetato y la superficie de TiO ₂ en solvente	27
Figura N° 15: Representación del estado de transición correspondiente a la ionización de la cadena radical del aminoácido Aspártico.....	29
Figura N° 16: Representación ampliada de la región de interacción entre el Aspartato y la superficie de TiO ₂ en vacío.....	32
Figura N° 17: Representación de la geometría optimizada del sistema compuesto por Aspartato y TiO ₂ en presencia de solvente	34

Figura N° 18: Representación ampliada de la zona de interacción entre Aspartato y la superficie de TiO ₂ en solvente	37
Figura N° 19: Representación del estado de transición entre la Arginina con carga neta igual a 1 y la Arginina neutra.....	37
Figura N° 20: Representación ampliada de la región de interacción entre Arginina y TiO ₂ en vacío	39
Figura N° 21: Representación de la geometría alcanzada después de la optimización del sistema formado por Arginina y TiO ₂	40
Figura N° 22: Representación ampliada de la región de interacción entre Arginina y TiO ₂	41
Figura N° 23: Representación del sistema construido para realizar la minimización de energía.....	43

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Página
Esquema N° 1: Optimización geométrica del Acetato	23
Esquema N° 2: Optimización geométrica del sistema compuesto por el Cluster de TiO ₂ y Acetato en vacío	24
Esquema N° 3: Optimización geométrica del Aspartato	30
Esquema N° 4: Optimización geométrica del sistema compuesto por el Cluster de TiO ₂ y Aspartato en vacío	32
Esquema N° 5: Optimización geométrica de la Arginina.....	37
Esquema N° 6: Optimización geométrica del sistema compuesto por el Cluster de TiO ₂ y Arginina en vacío.....	38
Esquema N° 7: Minimización energética de la proteína 1TTF	44
Esquema N° 8: Refinamiento de la geometría del loop RGD mediante el método semiempírico PM6.....	45