



## **“ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DE LAS CADENAS LATERALES DE LOS AMINOÁCIDOS QUE CONFORMAN EL OLIGOPÉPTIDO RGD SOBRE SUPERFICIES DE TiO<sub>2</sub>”**

**RODRIGO ANTONIO URZÚA LEIVA  
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

### **RESUMEN**

Las proteínas de adhesión celular juegan un rol fundamental en la incorporación de los materiales utilizados en implantología. La capacidad que posee un implante de adaptarse al tejido vivo está regulado por las características estructurales de este y por la biocompatibilidad que presentan. Esto quiere decir, que las respuestas bioquímicas provocadas por el implante no son perjudiciales para el tejido que lo rodea. El Titanio es un material que cumple con estas características, siendo uno de los más utilizados en medicina. De hecho, las aleaciones de Titanio han sido estudiadas desde hace más de una década, siendo el dióxido de Titanio el más analizado, debido al proceso de pasivación que sufre un implante. Junto con estos estudios se ha investigado ampliamente el comportamiento de moléculas de agua sobre estas superficies de TiO<sub>2</sub>, indicando que estas superficie absorben las moléculas de agua en forma disociativa. En base a estos estudios, se han realizado una serie de investigaciones enfocadas a caracterizar el comportamiento de moléculas sobre superficies de TiO<sub>2</sub>, reportando que la superficie tiene la capacidad de retener estas moléculas. Sin embargo, es una incógnita el proceso por el cual un implante es incorporado y adsorbido dentro del organismo. Está ampliamente estudiado que regiones específicas en las proteínas de adhesión celular son las precursoras de la adhesión, en particular el tripéptido

RGD (Arg-Gly-Asp). Pero no se sabe realmente si estas proteínas interactúan mediante este oligopéptido con la superficie de un implante. El objetivo de esta tesis es investigar teóricamente si es posible que la secuencia RGD interactúe con una superficie de TiO<sub>2</sub> tipo cluster simulando las condiciones biológicas del proceso. Y si es que existe algún tipo de interacción, caracterizarla mediante métodos contenidos en la química computacional. Para alcanzar tales objetivos, el trabajo se apoyó en métodos de la química cuántica y dinámica molecular. Los resultados mostraron que las cadenas laterales de los aminoácidos Aspártico y Arginina, presentan interacciones electrostáticas con las superficies hidratadas de TiO<sub>2</sub>, siendo el ácido Aspártico el que presenta mayor grado de interacción sobre la superficie. Por otra parte se comprobó que el tripéptido se encuentra alojado en un loop de la proteína estudiada (Fibronectina 1TTF), orientado hacia el exterior de esta. Por lo tanto, esta secuencia se encuentra accesible a la superficie para formar las interacciones reportadas.

## ABSTRACT

The TiO<sub>2</sub> surfaces and titanium alloys have been usefully used on bones implants, because they offer the best combination of strength, ductility, and freedom from environmental effects such as stress corrosion cracking. Despite their favourable mechanical properties and corrosion resistance, they are generally lacking in terms of bioactive surface properties. For this reason, many efforts have been addressed to characterize the adsorption process on that implants by organic materials for to induce specific responses at the bone/material interface. The nature of the deposits, the way the device was implanted or wears causing a natural defence reaction of the body. One of the normal answers of the animal bodies are fibronectin and fibrinogen proteins reactions. Both fibronectin and fibrinogen are proteins that exist in high concentration in animals. Fibronectin is a large protein that can mediate adhesion and spreading of cells on an extracellular matrix. Fibrinogen is essential to blood clotting. To perform these adhesive functions, both proteins are required to interact with other proteins, primarily receptors. A chain of amino acids with a specific electronic configuration acts as a receptor area to accomplish this interaction. Fibronectin and fibrinogen have the same specific sequence of amino acids arginine-glycine-aspartic acid, abbreviated RGD, that act as this specific cell receptor and mediate cell adhesion. Although it will not have specific binding to implant surfaces in the same way as it does to other biomolecules, this peptide series was well characterized and is known to be important at implant sites. The aim of the this thesis was an effort for elucidate the main interactions involved on the phenomenon of adsorption of oligopeptide, RGD,

on titanium at a fundamental level, using the molecular simulation tools, such as; quantum mechanics and minimization. Those interactions are a key parameter to understand and improve the tissue integration of titanium implants once placed in vivo. From the molecular mechanics minimization results was found that the RGD peptide was localized on a fibronectin protein loop (1TTF), orientated toward outside (water face), accordingly with those results, that sequence was enable for a TiO<sub>2</sub> surface interaction. The quantum mechanics results showed that the amino acid residues of Aspartic Acid and Arginine had different kind of interaction on the TiO<sub>2</sub> surfaces, as follow: the aspartic ion showed a strong interaction with the hydroxylated layer characterized by a covalent and hydrogen bridge range. In the other hand, the Arginine, showed a dipole-dipole kind interaction of.