



INSERCIÓN DE DROGAS EN DENDRÍMEROS DE PAMAM: ANÁLISIS DE LAS ENERGÍAS DE INTERACCIÓN

LUIS FELIPE MONSALVE OTÁROLA
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA

RESUMEN

En esta Memoria de Título se diseñó un sistema de análisis de cavidades internas en el dendrimeros de PAMAM-G5. Específicamente se calcularon las energías de interacción entre el dendrimeros y las drogas Primidona y Fenobarbital, en estado neutro y cargado, utilizando las técnicas computacionales de dinámica molecular y Docking. La ejecución de los cálculos se realizó de manera distribuida, con el fin de analizar varias conformaciones de manera simultánea. El protocolo para obtener las distintas conformaciones de la interacción dendrimeros-droga incluyó la creación de un espacio dentro del dendrimeros con los programas *TCLForces* y *NAMD*, el uso de *Autodock* para insertar la droga dentro del dendrimeros, y dinámica Molecular para obtener las energías de interacción con el script *PairInteraction*. Este último proceso se realizó de manera distribuida para la cantidad de generaciones que tiene el dendrimeros. Las drogas que se utilizaron fueron parametrizadas con el campo de fuerza CHARMM, utilizando la herramienta *Paratool*, del software *VMD*. Para generar algunos de los parámetros de las drogas, ausentes en el campo de fuerza CHARMM, se realizaron cálculos de Química Cuántica con el programa *Gaussian03*. Después de obtener todos los sistemas droga-dendrimeros, se obtuvieron las energías de Interacción entre el dendrimeros y las drogas a través de Dinámica Molecular. Las energías de interacción no enlazantes, de tipo electrostática y de Van der Waals, se analizaron y compararon con datos experimentales obtenidos por otros laboratorios. Los resultados obtenidos muestran que las drogas cargadas tienen una mejor interacción, con las distintas regiones del dendrimeros de PAMAM-G5, comparadas con las drogas neutras. Esto se explica debido a que las interacciones electrostáticas aumentan considerablemente gracias al nitrógeno libre del anillo barbitúrico en las drogas cargadas. En las drogas neutras, la contribución energética de las interacciones electrostáticas es similar a la energía de Van der

Waals. Palabras Claves: Dendrímero, Energía de Interacción, Droga, Dinámica Molecular, Docking, Cavidades Internas

ABSTRACT

In this written report an internal cavity in PAMAM-G5 dendrimers analysis system was designed. The interaction of the energies was calculated specifically, between the dendrimer and the Primidone and Phenobarbital drugs, in neutral and charged status, using computational tools such as molecular dynamics and Docking. The execution of the calculations was fulfilled in a distributed way with the aim of analyzing different conformations in a simultaneous way. The steps that were followed to obtain the different conformations of the dendrimer-drug interaction included the creation of a space within the dendrimer with *TCLForces* and *NAMD*, the use of *Autodock* to insert the drug in the dendrimer and molecular dynamics to obtain the energies of interaction with the *PairInteraction* script. The later process was made in distributed way for the quantities of generations that a dendrimer has. The drugs that were used were parameterized with the *CHARMM* forcefield, using *Paratool*, of VMD software. To generate some parameters of the drugs, missing in the *CHARMM* forcefield file, they were realized some Quantum Chemistry with the software *Gaussian v03*. After obtaining all the systems dendrimer-drug, they are obtained the interaction energies between the dendrimer and the drugs using molecular dynamics. The energies of interaction not bonding, electrostatic and Van der Waals type, they were analyzed and compare with experimental information obtained for another laboratories. The result obtained show the charged drugs have a better interaction, with the different regions of PAMAM-G5, that the neutral drugs. This explains due to the fact that the electrostatic interaction increase considerably thanks to the free nitrogen from the barbiturate ring in the charged drugs. In neutral drugs, energy contribution from electrostatic interaction is similar to Van der Waals energy. Key words: Dendrimers, Energy of interaction, Drugs, Molecular Dynamics, Docking, Internal Cavity.