

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL
Facultad de Ingeniería en Electricidad y Computación

MODELADO MOLECULAR DE INTERACCIONES
BIOMOLECULARES CÉLULA - ÁCIDO POLILÁCTICO (PLA)
PARA LA MEJORA DE LA BIOCMPATIBILIDAD DEL PLA
COMO BIOMATERIAL

EXAMEN COMPLEXIVO - COMPONENTE PRÁCTICO
INFORME PROFESIONAL

Previo a la obtención del Título de:

MAGISTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

ANDRÉS SEBASTIÁN VARGAS LÓPEZ

GUAYAQUIL – ECUADOR

AÑO: 2024

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido al éxito de este proyecto. A mis profesores y mentores, por compartir su conocimiento y experiencia. A mis compañeros de estudio, por su colaboración y amistad. A mi familia, por su amor incondicional y constante apoyo. Este logro es tanto mío como de ustedes.

Gracias a todos por estar a mi lado en este viaje.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a todas las personas que, de una forma u otra, han sido parte fundamental en mi vida y en mi desarrollo personal y profesional. A mis padres, cuyo amor incondicional y apoyo constante han sido mi principal fuente de inspiración y fortaleza. A mis hermanos, por su paciencia y comprensión en los momentos más difíciles. A mis amigos, por su lealtad y compañía, especialmente en los días más desafiantes.

COMITÉ DE EVALUACIÓN

Carlos Gabriel Helguero Alcivar.
Miembro Principal

Miguel Alberto Torres Rodríguez
Miembro Principal

DECLARACIÓN EXPRESA

"La responsabilidad y la autoría del contenido de este Informe Profesional, me corresponde exclusivamente; y doy mi consentimiento para que la ESPOL realice la comunicación pública de la obra por cualquier medio con el fin de promover la consulta, difusión y uso público de la producción intelectual"

.....
Andrés Sebastián Vargas López

RESUMEN

El presente estudio aborda la necesidad de entender las interacciones moleculares entre el ácido poliláctico (PLA) y las membranas lipídicas, un aspecto crucial para el desarrollo de aplicaciones biomédicas como implantes, dispositivos médicos y sistemas de liberación de fármacos. El problema central para resolver es la falta de modelos moleculares precisos que permitan simular y analizar estas interacciones en un entorno biológico realista. La comprensión detallada de cómo el PLA interactúa con las membranas celulares puede proporcionar información valiosa sobre su biocompatibilidad y comportamiento en aplicaciones biomédicas.

La estrategia aplicada para resolver este problema se basó en el uso de herramientas avanzadas de modelado molecular, específicamente Avogadro y CHARMM-GUI. El proceso comenzó con la obtención y optimización de las estructuras iniciales de PLA y membrana lipídica. Se seleccionaron lípidos comunes en membranas biológicas, como POPC, DPPC y colesterol, para construir una membrana representativa. Luego, se integraron estas estructuras utilizando Avogadro, asegurando una correcta conectividad y orientación de la molécula de PLA respecto a la membrana.

La ejecución del archivo de entrada en CHARMM se realizó en un entorno controlado, verificando cada paso del proceso. Los archivos resultantes fueron revisados visualmente utilizando VMD y Avogadro para asegurar que la estructura combinada fuera precisa y libre de errores. Además, se comprobaron los parámetros de simulación para garantizar que fueran consistentes con los archivos de topología y parámetros utilizados.

Los resultados obtenidos demuestran que la metodología aplicada fue efectiva para integrar y validar la estructura combinada de PLA y membrana lipídica. La revisión visual confirmó la ausencia de solapamientos no deseados y la correcta conectividad entre los átomos. La generación exitosa de los archivos PSF y CRD valida la integridad y precisión del modelo, asegurando que está listo para futuras simulaciones moleculares.

Estos resultados permiten avanzar en el estudio detallado de las interacciones moleculares y la biocompatibilidad del PLA, proporcionando una base sólida para investigaciones futuras. Este estudio ha desarrollado un modelo molecular integrado y validado de PLA y membrana lipídica, utilizando herramientas avanzadas de modelado molecular y estrategias de validación rigurosas. Los archivos generados están preparados para futuras simulaciones moleculares, proporcionando una plataforma robusta para el análisis de las interacciones moleculares y la biocompatibilidad del PLA en aplicaciones biomédicas.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	2
DEDICATORIA	3
COMITÉ DE EVALUACIÓN.....	4
DECLARACIÓN EXPRESA	5
RESUMEN.....	6
ÍNDICE GENERAL.....	8
TABLA DE FIGURAS.....	10
INTRODUCCIÓN	11
1. CONTEXTO Y OBJETIVOS DEL PROYECTO.	13
1.1. Descripción de la problemática.....	13
1.2. Estado del arte.....	14
1.3. Justificación.....	15
1.4. Objetivos.	15
1.4.1. Objetivo General.....	15
1.4.2. Objetivos específicos.	15
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.	16
2.1. Biocompatibilidad del PLA.	16
2.2. Modelado molecular y su relevancia en biomateriales.	17
2.3. Interacciones célula-material.	18
2.4. Modelos de interacción célula-PLA.	20
2.4.1. Dinámica molecular (MD)	20
2.4.2. Docking molecular	20
2.4.3. Modelos de superficie y topografía	21
2.4.4. Modelos multiescala	21
2.5. Simulaciones de dinámica molecular.....	21
3. EJECUCIÓN.....	24
3.1. Metodología.	24

3.2.	Preparación de la molécula de PLA.....	24
3.3.	Generación de la membrana Lipídica.....	27
3.4.	Combinación de PLA con la membrana.....	29
3.5.	Generación de archivo de entrada para simulaciones.....	30
4.	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	33
4.1.	Evolución de la energía.....	33
4.2.	Tendencias observadas.....	36
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	39
	BIBLIOGRAFÍA.....	41
	ANEXOS.....	43
	ANEXO 1: CÓDIGO DE GENERACIÓN DE ARCHIVO DE ENTRADA EN CHARMM.....	43
	ANEXO 2: CÓDIGO DE ARCHIVO DE CONFIGURACION DE SIMULACION EN NAMD.....	44
	ANEXO 3: MUESTRA DE BASE DE DATOS OBTENIDA LUEGO DE LA SIMULACION.....	46

TABLA DE FIGURAS

Figura 1 Metodología usada	24
Figura 2 Unidad repetitiva del PLA	25
Figura 3 Representación lineal del polímero.....	26
Figura 4 Modelado de molécula de PLA.	26
Figura 5 Capas de lípidos de la membrana	28
Figura 6 Membrana generada con parámetros del ambiente acuoso.....	29
Figura 7 Combinación de los modelos generados	30
Figura 8 Energía total del sistema en el tiempo	33
Figura 9 Energía de enlaces y ángulos en el tiempo	34
Figura 10 Energía de ángulos diedros en el tiempo.....	35
Figura 11 Energía electrostática y VDW en el tiempo.....	36
Figura 12 Grafico comparativo de la fluctuación de las energías del sistema	37

INTRODUCCIÓN

El ácido poliláctico es un polímero biodegradable y biocompatible derivado del ácido láctico que ha despertado un interés significativo en la aplicación biomédica por su habilidad para degradarse en productos no tóxicos. Dada su capacidad, así como las propiedades mecánicas, y su ciclo de vida renovable, el PLA se ha destinado a un amplio rango de aplicaciones biomédicas, desde suturas absorbibles, hasta andamios para ingeniería de tejidos. Sin embargo, a pesar de sus ventajas, la biocompatibilidad del PLA, sobre todo con respecto a las células, plantea ciertos retos que es necesario afrontar para aumentar la conveniencia de su uso en dispositivos médicos y en particular en implantes.

El PLA es apreciado no solo por ser biodegradable, sino también por su versatilidad para ser procesado en diversas formas y ser obtenido de recursos renovables, como el almidón de maíz o la caña de azúcar. En el campo de la biomedicina, el PLA es utilizado para la manufactura de dispositivos que requieren ser bio-compatibles y biodegradables, lo que asegura la integración en el tejido humano y evita la necesidad de una segunda cirugía para su eliminación. Aun así, el PLA puede causar una reacción inflamatoria por los productos de degradación ácidos y su superficie hidrofóbica, cuida la adhesión y proliferación de las células.

En resumen, varios estudios dejan claro que la aplicación del PLA en el campo de la ingeniería de tejidos y otras aplicaciones biomédicas establece un desafío significativo alrededor de su interacción con el entorno biológico. La alteración del pH debido al ácido láctico y productos de degradación relacionados y su efecto en la inflamación del tejido del entorno es uno de los problemas más preocupantes. Además, la hidrofobicidad del PLA es una característica que inhibe la adhesión celular crítica para la implementación de implantes y andamios. Sin embargo, los estudios recientes muestran posibles desarrollos en la modificación de la superficie del PLA implementando nanopartículas o alterándola químicamente.

El modelado molecular es una herramienta poderosa en la investigación de interacciones biomoleculares, permitiendo simular y analizar las interacciones a

nivel atómico entre el PLA y las células. Estas simulaciones proporcionan información detallada sobre los mecanismos subyacentes de la biocompatibilidad y pueden guiar la optimización del PLA para aplicaciones biomédicas específicas. Por ejemplo, el uso de dinámicas moleculares (MD) ha permitido simular el comportamiento de los átomos en el tiempo, ofreciendo información sobre la estabilidad y conformación de los sistemas biológicos. Además, las simulaciones de docking molecular pueden predecir la orientación preferida de las moléculas al unirse, ayudando a identificar cómo modificar la superficie del PLA para mejorar la adhesión celular.

El conocimiento derivado del modelado molecular puede impulsar la síntesis de nuevos polímeros o la modificación de los existentes, mejorando sus propiedades biocompatibles. Por ejemplo, la adición de grupos funcionales hidrofílicos a la superficie del PLA ha mostrado mejorar significativamente la adhesión y proliferación celular, reduciendo al mismo tiempo la respuesta inflamatoria. Además, la creación de materiales compuestos que integren PLA con otros polímeros o nanopartículas puede ofrecer propiedades mecánicas y biológicas optimizadas para aplicaciones específicas, como en la fabricación de membranas electrohiladas para terapias fotocatalíticas antibacterianas.

La investigación futura en este campo se beneficiará de los avances continuos en las técnicas computacionales y el poder de procesamiento, permitiendo simulaciones más precisas y detalladas. La colaboración interdisciplinaria entre químicos, biólogos, ingenieros y científicos de materiales será crucial para traducir estos hallazgos en aplicaciones clínicas viables, optimizando el uso del PLA como biomaterial en la medicina moderna.

CAPÍTULO 1

1. CONTEXTO Y OBJETIVOS DEL PROYECTO.

1.1. Descripción de la problemática.

El ácido poliláctico (PLA) es un biomaterial ampliamente utilizado en aplicaciones biomédicas debido a su biocompatibilidad y degradabilidad. Sin embargo, para su uso efectivo en aplicaciones clínicas, es fundamental comprender en detalle la interacción entre el PLA y las células del entorno biológico. A pesar de sus propiedades favorables, el PLA puede enfrentar desafíos en términos de biocompatibilidad, que pueden afectar su capacidad para promover la regeneración tisular y su respuesta inmune. Por lo tanto, es crucial investigar y comprender en profundidad las interacciones moleculares entre el PLA y las células para mejorar su biocompatibilidad y optimizar su rendimiento en aplicaciones biomédicas.

El modelado molecular ofrece una herramienta valiosa para estudiar estas interacciones a nivel atómico o molecular, permitiendo simular y analizar las estructuras y dinámicas de la unión entre el PLA y las células. Esta metodología puede proporcionar información detallada sobre los sitios de unión, las fuerzas intermoleculares involucradas y los posibles cambios conformacionales que pueden influir en la biocompatibilidad del PLA. Al comprender mejor estas interacciones a nivel molecular, se puede diseñar de manera más precisa el PLA y sus modificaciones para mejorar su biocompatibilidad y optimizar su rendimiento en diversas aplicaciones biomédicas.

Sin embargo, a pesar de los avances en la investigación biomolecular y el modelado molecular, aún existen desafíos significativos en la comprensión completa de las interacciones entre el PLA y las células. Estos incluyen la complejidad de los entornos biológicos, la diversidad de tipos celulares y las variaciones en las respuestas celulares según el contexto. Por lo tanto, se requiere una investigación continua y multidisciplinaria que integre enfoques experimentales y computacionales para abordar estos desafíos y avanzar en el desarrollo de biomateriales con mejor biocompatibilidad y rendimiento

clínico.

1.2. Estado del arte.

El ácido poliláctico (PLA) ha emergido como un material prominente en el campo de los biomateriales debido a su biodegradabilidad y biocompatibilidad. Sin embargo, su uso en aplicaciones médicas presenta desafíos que necesitan ser abordados para mejorar su interacción con los sistemas biológicos.

Uno de los principales retos en el uso del PLA es su naturaleza hidrofóbica, que limita la adhesión y proliferación celular. Para superar esta limitación, se han desarrollado diversas estrategias de modificación de superficie. Por ejemplo, investigaciones recientes han explorado el uso de nanopartículas y la incorporación de grupos funcionales hidrofílicos para mejorar las propiedades superficiales del PLA. Estas modificaciones buscan aumentar la hidrofobicidad y, consecuentemente, la biocompatibilidad del material [1].

El modelado molecular ha proporcionado una comprensión más profunda de las interacciones a nivel atómico entre el PLA y las células. Las simulaciones de dinámica molecular (MD) permiten observar el comportamiento de los átomos en el tiempo, lo cual es crucial para entender la estabilidad y conformación de los sistemas biológicos. Estas técnicas han sido fundamentales para predecir cómo diferentes modificaciones en la superficie del PLA pueden afectar su interacción con las células [2].

La integración de nanomateriales es otra área de investigación activa. Un estudio reciente destacó el uso de membranas electrohiladas de PLA cargadas con óxidos metálicos dopados, como dióxido de titanio dopado con cerio y nitrógeno, para aplicaciones antibacterianas activadas por luz visible. Este enfoque no solo mejora las propiedades antibacterianas del PLA, sino que también potencia su biocompatibilidad al minimizar la respuesta inflamatoria [3].

El uso de PLA en aplicaciones médicas se está expandiendo gracias a estos avances. La combinación de PLA con otros materiales y la modificación de sus propiedades superficiales son estrategias prometedoras para desarrollar dispositivos médicos más eficaces y seguros. Además, las técnicas avanzadas de modelado

molecular continuarán desempeñando un papel crucial en la optimización de las propiedades del PLA para aplicaciones específicas, permitiendo una transición más fluida de los hallazgos de laboratorio a la práctica clínica.

1.3. Justificación.

A pesar de las ventajas intrínsecas del PLA en términos de biocompatibilidad y degradabilidad, su interacción con las células del entorno biológico sigue siendo un aspecto crucial que influye en su efectividad clínica. Mejorar la biocompatibilidad del PLA puede tener un impacto significativo en la eficacia de diversos dispositivos médicos y aplicaciones de ingeniería de tejidos.

El modelado molecular ofrece una herramienta poderosa para investigar y comprender estas interacciones a nivel atómico o molecular. Al comprender mejor las fuerzas intermoleculares y los mecanismos de unión entre el PLA y las células, se pueden identificar oportunidades para optimizar el diseño del material y mejorar su biocompatibilidad. Además, el modelado molecular permite una exploración más rápida y económica de diferentes modificaciones del PLA, lo que puede acelerar el proceso de desarrollo de biomateriales mejorados.

1.4. Objetivos.

1.4.1. Objetivo General.

Desarrollar un modelo molecular del sistema ácido poliláctico (PLA) y membrana lipídica utilizando herramientas de modelado molecular para la comprensión de las propiedades energéticas y su impacto en el comportamiento del sistema.

1.4.2. Objetivos específicos.

- Utilizar herramientas de modelado molecular para la integración de ambos sistemas (PLA – membrana) en un modelo molecular coherente.
- Obtener una comprensión detallada de las interacciones energéticas y propiedades asociadas al comportamiento del sistema ácido poliláctico (PLA) y membrana lipídica

CAPÍTULO 2

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.

2.1. Biocompatibilidad del PLA.

El ácido poliláctico (PLA) es ampliamente reconocido en el ámbito biomédico debido a su biocompatibilidad y biodegradabilidad. Estas propiedades lo hacen idóneo para una variedad de aplicaciones médicas, incluyendo implantes, suturas y sistemas de liberación de fármacos. La biocompatibilidad del PLA se refiere a su capacidad para interactuar con los tejidos biológicos sin inducir una respuesta inmunitaria adversa significativa.

La biocompatibilidad del PLA depende en gran medida de cómo sus superficies interactúan con las células. Las investigaciones han demostrado que el PLA, en su forma pura, es generalmente bien tolerado por los tejidos biológicos. Sin embargo, las propiedades superficiales del PLA, como su hidrofobicidad, pueden limitar la adhesión y proliferación celular, factores críticos para la integración de implantes en el tejido [1][2]. Para mejorar estas interacciones, se han explorado diversas estrategias de modificación de la superficie, incluyendo la incorporación de nanopartículas y la adición de grupos funcionales hidrofílicos [3].

Una de las características más destacadas del PLA es su capacidad de biodegradarse en el cuerpo humano. La degradación del PLA produce ácido láctico, un metabolito natural del cuerpo, lo que minimiza los riesgos de toxicidad. Esta degradación controlada es especialmente útil en aplicaciones donde el material debe ser absorbido por el cuerpo después de cumplir su función, como en el caso de suturas absorbibles y dispositivos de liberación de fármacos [2][4]. No obstante, la tasa de degradación del PLA puede variar dependiendo de factores como la cristalinidad del polímero y las condiciones fisiológicas [1][2].

Para superar las limitaciones inherentes del PLA en términos de biocompatibilidad, se han desarrollado varias técnicas de modificación. La incorporación de plastificantes como el polietilenglicol (PEG) y otros polímeros biocompatibles ha mostrado mejorar la flexibilidad y las propiedades mecánicas del PLA, facilitando su integración en el tejido biológico [1][3]. Además, la combinación de PLA con otros

materiales biodegradables, como el almidón termoplástico, puede mejorar tanto la biocompatibilidad como la biodegradabilidad del material [2][3].

Las aplicaciones clínicas del PLA son diversas y abarcan desde suturas y grapas hasta sistemas avanzados de liberación de medicamentos y andamios para la ingeniería de tejidos. En particular, los implantes hechos de PLA ofrecen la ventaja de no requerir una cirugía de retiro, ya que el material se degrada de manera segura dentro del cuerpo [1][4]. Estudios recientes han explorado la optimización de parámetros de procesamiento, como la temperatura de moldeo por inyección, para mejorar las propiedades mecánicas y de degradación de los implantes de PLA [5].

La biocompatibilidad del PLA, combinada con su capacidad de biodegradación, lo convierte en un material extremadamente valioso para aplicaciones médicas. Las continuas investigaciones y desarrollos en la modificación del PLA prometen mejorar aún más sus propiedades y expandir su uso en el campo biomédico.

2.2. Modelado molecular y su relevancia en biomateriales.

El modelado molecular es una herramienta poderosa y esencial en la investigación de biomateriales, permitiendo una comprensión profunda de las interacciones a nivel atómico entre moléculas. En el contexto del ácido poliláctico (PLA), el modelado molecular proporciona información crucial sobre cómo este material interactúa con el entorno biológico, facilitando el diseño de materiales con mejores propiedades biocompatibles y funcionales.

El modelado molecular implica el uso de simulaciones computacionales para estudiar el comportamiento de moléculas en diversas condiciones. Técnicas como la dinámica molecular (MD) y el docking molecular son fundamentales para estas simulaciones. La dinámica molecular simula el movimiento de átomos y moléculas a lo largo del tiempo, permitiendo observar cambios conformacionales y la estabilidad de los sistemas biológicos. Por otro lado, el docking molecular predice la orientación preferida de una molécula al unirse a otra, lo que es crucial para entender las interacciones específicas entre moléculas biológicas y superficies de biomateriales [5][6].

En el estudio del PLA, el modelado molecular ha sido instrumental para analizar

cómo las células interactúan con la superficie del material. Estas simulaciones pueden identificar las fuerzas y enlaces específicos que facilitan o dificultan la adhesión celular, un factor crítico para la integración de implantes en el tejido [3]. Además, el modelado molecular permite predecir cómo diferentes modificaciones en la superficie del PLA pueden mejorar su biocompatibilidad y funcionalidad. Por ejemplo, se puede simular la adición de grupos funcionales hidrofílicos o la incorporación de nanopartículas para ver cómo afectan estas modificaciones a la interacción célula-material [1][4].

Un estudio reciente utilizó la dinámica molecular para investigar la incorporación de almidón termoplástico en la matriz de PLA. Los resultados mostraron que esta combinación mejoraba significativamente la flexibilidad y la biodegradabilidad del material, ofreciendo nuevas perspectivas para el diseño de implantes biocompatibles [7]. Otro estudio se centró en la optimización de los parámetros de moldeo por inyección para mezclas de PLA, demostrando que ajustes específicos en la temperatura y composición podían mejorar tanto las propiedades mecánicas como la tasa de degradación del material [8].

El modelado molecular no solo proporciona una comprensión detallada de las interacciones biológicas, sino que también acelera el proceso de desarrollo de nuevos biomateriales. Al permitir simulaciones precisas y detalladas, los investigadores pueden explorar una amplia variedad de modificaciones y condiciones experimentales sin la necesidad de realizar ensayos largos y costosos. Esto no solo ahorra tiempo y recursos, sino que también aumenta las posibilidades de éxito en la creación de materiales con propiedades optimizadas [3][7].

El modelado molecular es una herramienta invaluable en la investigación de biomateriales como el PLA. Su capacidad para simular y analizar interacciones a nivel atómico facilita el diseño de materiales más efectivos y biocompatibles, mejorando así su aplicación en el campo médico.

2.3. Interacciones célula-material.

Las interacciones entre las células y los materiales biomédicos son fundamentales para determinar la biocompatibilidad y el éxito de los implantes y dispositivos médicos. En el caso del ácido poliláctico (PLA), estas interacciones se estudian

ampliamente para mejorar su rendimiento en aplicaciones biomédicas.

Las interacciones célula-material se pueden clasificar en físicas, químicas y biológicas. Físicamente, la topografía y la rugosidad de la superficie del material juegan un papel crucial en la adhesión celular. Superficies más rugosas pueden mejorar la adhesión celular al proporcionar más puntos de anclaje para las células [9]. Químicamente, la composición de la superficie del material influye en la adsorción de proteínas, que a su vez afecta la adhesión y proliferación celular. Superficies modificadas con grupos funcionales específicos pueden atraer proteínas adhesivas que facilitan la integración celular [10][11].

La modificación de la superficie del PLA es una estrategia común para mejorar sus interacciones con las células. Técnicas como el tratamiento con plasma, el recubrimiento con proteínas y la incorporación de nanopartículas se utilizan para alterar las propiedades de la superficie. Por ejemplo, el recubrimiento de PLA con proteínas como la fibronectina ha demostrado mejorar significativamente la adhesión y proliferación de células osteoblásticas, esenciales para aplicaciones en ingeniería de tejidos óseos [10]. Además, la incorporación de nanopartículas de hidroxiapatita en la matriz de PLA no solo mejora la biocompatibilidad, sino que también proporciona una mejor integración ósea [9].

Un estudio reciente investigó el uso de PLA modificado con almidón termoplástico para aplicaciones en implantes. Los resultados mostraron que la adición de almidón mejoraba la biodegradabilidad y la biocompatibilidad del PLA, facilitando una mejor integración celular [5]. Otro estudio se centró en la optimización de parámetros de moldeo por inyección para mezclas de PLA, encontrando que la temperatura y la composición del material tenían un impacto significativo en las propiedades mecánicas y la adhesión celular [6].

La topografía de la superficie del PLA también es crucial para la interacción célula-material. Superficies nanoestructuradas pueden influir en el comportamiento celular, promoviendo la diferenciación celular y mejorando la integración del implante. Por ejemplo, superficies de PLA con patrones nanoestructurados han demostrado mejorar la diferenciación de células madre mesenquimales en células óseas, lo cual es vital para aplicaciones de regeneración ósea [7].

El estudio continuo de las interacciones célula-material en el PLA abre nuevas oportunidades para el desarrollo de biomateriales avanzados. Las simulaciones de modelado molecular pueden predecir cómo las modificaciones de superficie influirán en la interacción celular, acelerando el diseño de materiales más efectivos. Además, la combinación de técnicas experimentales y computacionales proporcionará una comprensión más completa de estos mecanismos, permitiendo mejoras sustanciales en la biocompatibilidad y funcionalidad del PLA.

2.4. Modelos de interacción célula-PLA.

La comprensión de cómo las células interactúan con el ácido poliláctico (PLA) es fundamental para optimizar su uso en aplicaciones biomédicas. Los modelos de interacción célula-PLA permiten predecir y analizar estas interacciones a nivel molecular, proporcionando información valiosa para mejorar la biocompatibilidad y funcionalidad de este material.

2.4.1. Dinámica molecular (MD)

La dinámica molecular (MD) es una técnica de simulación que modela el comportamiento de átomos y moléculas a lo largo del tiempo. Esta técnica se utiliza para estudiar las interacciones entre las superficies de PLA y las células, proporcionando una visión detallada de las fuerzas y enlaces que se forman [1]. Las simulaciones de MD pueden identificar cómo las modificaciones en la superficie del PLA, como la incorporación de grupos funcionales hidrofílicos o nanopartículas, afectan la adhesión y proliferación celular [2][3]. Por ejemplo, un estudio mostró que la adición de nanopartículas de hidroxiapatita a la matriz de PLA mejoraba significativamente la adhesión de células osteoblásticas, lo cual es crucial para aplicaciones en regeneración ósea [4].

2.4.2. Docking molecular

El docking molecular es otra técnica utilizada para modelar las interacciones célula-PLA. Esta técnica predice la orientación preferida de una molécula al unirse a otra, ayudando a entender cómo las proteínas de adhesión celular se unen a las superficies modificadas de PLA [5]. Mediante el docking molecular, es posible diseñar y evaluar diferentes modificaciones superficiales para optimizar la adhesión

celular y la integración del material en el tejido biológico. Un estudio reciente utilizó docking molecular para analizar la interacción entre el PLA modificado con grupos carboxilo y las proteínas de la matriz extracelular, encontrando que estas modificaciones mejoraban la biocompatibilidad del material [6].

2.4.3. Modelos de superficie y topografía

La topografía de la superficie del PLA juega un papel crucial en la interacción célula-material. Los modelos computacionales pueden simular diferentes estructuras superficiales y predecir cómo afectan a la adhesión y proliferación celular. Superficies nanoestructuradas, por ejemplo, han demostrado mejorar significativamente la interacción con las células, promoviendo la diferenciación y proliferación celular [7]. Un estudio utilizó simulaciones de MD para analizar cómo las superficies de PLA con patrones nanoestructurados influían en el comportamiento de células madre mesenquimales, encontrando que estas superficies promovían una mejor diferenciación en células óseas [8].

2.4.4. Modelos multiescala

Los modelos multiescala combinan técnicas de simulación a diferentes niveles de resolución, desde atómico hasta macroscópico, para proporcionar una visión integral de las interacciones célula-PLA. Estos modelos permiten integrar datos de dinámica molecular, docking molecular y modelos de superficie para predecir el comportamiento del material en un entorno biológico realista [9]. Por ejemplo, un estudio combinó simulaciones de MD con modelos macroscópicos para analizar la degradación del PLA en el cuerpo humano, encontrando que las superficies modificadas con nanopartículas no solo mejoraban la adhesión celular, sino que también controlaban la tasa de degradación del material [10].

Los modelos de interacción célula-PLA son herramientas poderosas que permiten predecir y optimizar las propiedades biocompatibles del PLA. Mediante técnicas como la dinámica molecular, el docking molecular y los modelos multiescala, los investigadores pueden diseñar superficies de PLA que mejoren la adhesión y proliferación celular, facilitando su integración en aplicaciones biomédicas.

2.5. Simulaciones de dinámica molecular.

Las simulaciones de dinámica molecular (MD) son una técnica computacional crucial en la investigación biomédica, permitiendo estudiar el comportamiento de átomos y moléculas a lo largo del tiempo. Estas simulaciones proporcionan una visión detallada de las interacciones a nivel atómico y molecular, esenciales para entender y mejorar las propiedades de los biomateriales como el ácido poliláctico (PLA).

La dinámica molecular se basa en la aplicación de las leyes de la física clásica para simular el movimiento de átomos y moléculas en función del tiempo. Utilizando algoritmos computacionales, es posible calcular las fuerzas y movimientos resultantes de las interacciones entre partículas en un sistema simulado. Estos cálculos permiten observar cambios estructurales y dinámicos en materiales y biomoléculas bajo diversas condiciones [13][14].

En el contexto del PLA, las simulaciones de MD se utilizan para investigar cómo las modificaciones en la superficie del material afectan su interacción con células y proteínas. Por ejemplo, un estudio utilizó simulaciones de MD para analizar la incorporación de nanopartículas de hidroxiapatita en la matriz de PLA. Los resultados mostraron que estas modificaciones mejoraban significativamente la adhesión de células osteoblásticas, lo cual es crucial

Las simulaciones de MD también permiten explorar cómo diferentes tratamientos superficiales pueden mejorar la biocompatibilidad del PLA. Al simular la adsorción de proteínas en superficies de PLA modificadas, los investigadores pueden identificar qué modificaciones promueven una mejor adhesión y proliferación celular. Por ejemplo, un estudio reciente demostró que la modificación del PLA con grupos carboxilo mejoraba la adsorción de proteínas de la matriz extracelular, lo que a su vez mejoraba la biocompatibilidad del material [14].

La degradación controlada del PLA es una característica clave para su uso en aplicaciones médicas. Las simulaciones de MD permiten analizar cómo el PLA se degrada en condiciones fisiológicas, proporcionando información sobre la estabilidad del material y los productos de degradación generados. Un estudio utilizó simulaciones de MD para modelar la degradación del PLA en un entorno simulado del cuerpo humano, encontrando que las modificaciones superficiales podían

controlar la tasa de degradación y mejorar la biocompatibilidad del material [7][8].

Las aplicaciones de las simulaciones de MD en la investigación del PLA son diversas. Desde la mejora de la adhesión celular mediante la incorporación de nanopartículas hasta la optimización de la degradación del material en aplicaciones médicas, estas simulaciones proporcionan una herramienta poderosa para el diseño racional de biomateriales. Un estudio combinó simulaciones de MD con experimentos de laboratorio para diseñar un PLA modificado que mostraba mejor adhesión y proliferación celular, así como una tasa de degradación controlada [9][10].

CAPÍTULO 3

3. EJECUCIÓN

3.1. Metodología.

Para asegurar una comprensión clara y detallada del proyecto, se presenta a continuación la metodología a ser utilizada en el desarrollo de este. Esta metodología está estructurada en cuatro pasos clave, cada uno esencial para el éxito de la integración y validación del modelo molecular de ácido poliláctico (PLA) y la membrana lipídica. A continuación, en la Figura 1, se presenta un diagrama de bloques que ilustra cada uno de estos pasos, seguido de una explicación detallada.



Figura 1 Metodología usada

3.2. Preparación de la molécula de PLA.

Es fundamental validar la estructura del PLA. La validación implica revisar visualmente la estructura para asegurar que no haya errores en la conectividad de los átomos y que la geometría sea razonable.

La estructura básica del PLA está formada por unidades repetitivas de ácido láctico. Cada unidad contiene un grupo éster (-CO-O-) que conecta las unidades de ácido

láctico. El grupo éster se forma por la reacción del grupo hidroxilo (-OH) de un ácido láctico con el grupo carboxilo (-COOH) de otro ácido láctico, liberando una molécula de agua (H₂O). Cada unidad de ácido láctico tiene un grupo hidroxilo (-OH) unido al carbono central y un grupo metilo (-CH₃) unido al mismo carbono.

En la Figura 2 se representa la unidad repetitiva del PLA en donde O-CH-CH₃ es el grupo que contiene el oxígeno unido al carbono central (con el grupo metilo adjunto). C=O representa el grupo carbonilo del ácido láctico. OH es el grupo hidroxilo del ácido láctico que no participa en la formación del enlace éster.

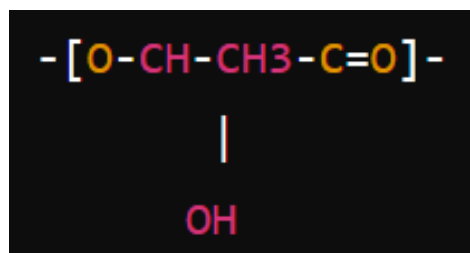


Figura 2 Unidad repetitiva del PLA

Avogadro es una herramienta de modelado molecular de código abierto que permite la construcción y visualización de estructuras químicas en 3D. Antes de proceder con la creación de la estructura del PLA, es necesario tener Avogadro instalado. El software está disponible para múltiples plataformas (Windows, macOS y Linux).

El proceso de creación de la estructura de PLA en Avogadro implica varios pasos detallados a continuación:

1. Iniciar Avogadro: Abre el programa Avogadro. En la ventana principal, selecciona la opción "Archivo" y luego "Nuevo" para crear un nuevo proyecto.
2. Dibujar la Unidad Monomérica de Ácido Láctico: Utiliza la herramienta "Dibujar" para añadir átomos y construir la unidad monomérica de ácido láctico. Esta unidad consiste en un grupo hidroxilo (-OH), un grupo metilo (-CH₃) y un grupo carboxilo (-COOH) unidos a un átomo de carbono central. Hay que asegurarse de que todos los átomos estén correctamente conectados formando la estructura CH₃-CH(OH)-COOH.
3. Construcción del Polímero PLA: Para formar el polímero PLA, se deben unir múltiples unidades de ácido láctico mediante enlaces éster. Selecciona la herramienta "Añadir enlace" para conectar el grupo carboxilo de una unidad

con el grupo hidroxilo de otra unidad.

Se repite este proceso hasta obtener una cadena de polímero con la longitud deseada. Generalmente, se modelan oligómeros cortos debido a limitaciones computacionales. Una vez ejecutados estos pasos se puede realizar ajustes adicionales con las herramientas que facilita el programa.

Para mostrar la estructura del polímero, se puede representar una cadena de varias unidades repetitivas conectadas por enlaces éster como se observa en la Figura 3.

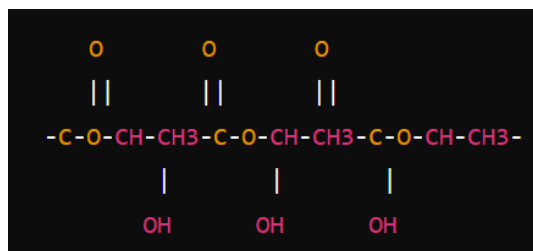


Figura 3 Representación lineal del polímero

- Optimización de la Geometría: Una vez que la cadena polimérica esté completa, es crucial optimizar su geometría para asegurar que la estructura sea energéticamente favorable. En Avogadro, selecciona la opción "Calcular" y luego "Optimizar geometría". Esto ajustará los ángulos y longitudes de los enlaces para minimizar la energía total de la molécula. Es posible ajustar los parámetros de optimización, como el campo de fuerza utilizado y el número de iteraciones, para obtener resultados más precisos. En la Figura 4 se observa la molécula de PLA generada en Avogadro siguiendo estos pasos

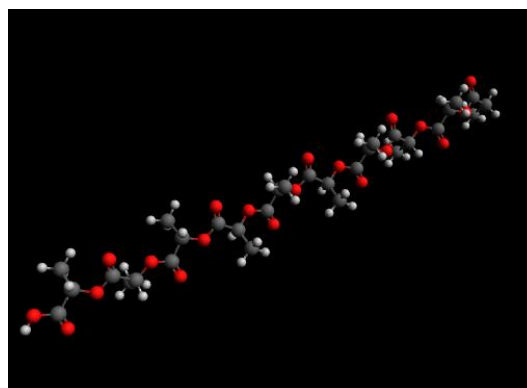


Figura 4 Modelado de molécula de PLA.

- Guardar la Estructura en Formato PDB: Después de la optimización, guarda la estructura del PLA en formato PDB. Selecciona "Archivo" y luego "Guardar como". En el cuadro de diálogo, elige el formato PDB y proporciona un nombre adecuado, como PLA.pdb.

3.3. Generación de la membrana Lipídica.

El diseño de una membrana lipídica adecuada es crucial para estudiar las interacciones entre el ácido poliláctico (PLA) y las membranas biológicas. En este subcapítulo, se describe el proceso de selección y configuración de los lípidos utilizando CHARMM-GUI, una herramienta en línea para la generación de membranas complejas.

Para comenzar, se accedió al sitio web de CHARMM-GUI y se seleccionó la opción "Membrane Builder" desde la página principal. Esta herramienta permite la construcción personalizada de membranas lipídicas a partir de una amplia gama de lípidos disponibles en la base de datos de CHARMM-GUI.

El primer paso en el proceso de configuración fue seleccionar los tipos de lípidos que formarían la membrana. Para este estudio, se seleccionaron tres tipos de lípidos comunes en las membranas biológicas, La combinación de POPC, DPPC y colesterol para la generación de la membrana lipídica asegura que la membrana generada sea biológicamente relevante y representativa de las membranas celulares reales:

- POPC (Fosfatidilcolina de palmitoil-oleoil): Un fosfolípido predominante en las membranas celulares, conocido por su papel en la formación de bicapas estables. Su presencia asegura que la membrana generada sea representativa de las membranas biológicas reales.
- DPPC (Fosfatidilcolina de dipalmitoil): Otro fosfolípido importante, utilizado frecuentemente en estudios de membranas modelo debido a su capacidad para formar fases ordenadas y bicapas muy estables y relativamente rígidas debido a sus cadenas de ácidos grasos saturadas. Esto es importante para proporcionar estructura y rigidez a la membrana.
- Colesterol (CHOL): Un componente esencial en las membranas animales, que proporciona rigidez y estabilidad a la bicapa lipídica. El colesterol juega

un papel crucial en la modulación de la fluidez de la membrana. En concentraciones fisiológicas, puede reducir la fluidez a altas temperaturas y evitar la cristalización a bajas temperaturas, proporcionando estabilidad a la membrana.

Después de seleccionar los tipos de lípidos, se procedió a configurar las proporciones en las hojas superior e inferior de la bicapa lipídica. Las proporciones fueron ajustadas para asegurar una distribución equilibrada de los lípidos en ambas hojas, lo cual es crucial para la estabilidad estructural de la membrana. A continuación, se muestra la configuración utilizada, en la Figura 5 se observa la vista previa de la membrana con los lípidos configurados:

- POPC:
 - Upperleaflet Ratio (Integer): 40
 - Lowerleaflet Ratio (Integer): 40
 - Surface Area: 68.3
- DPPC:
 - Upperleaflet Ratio (Integer): 40
 - Lowerleaflet Ratio (Integer): 40
 - Surface Area: 64.0
- Colesterol:
 - Upperleaflet Ratio (Integer): 20
 - Lowerleaflet Ratio (Integer): 20
 - Surface Area: 40.0

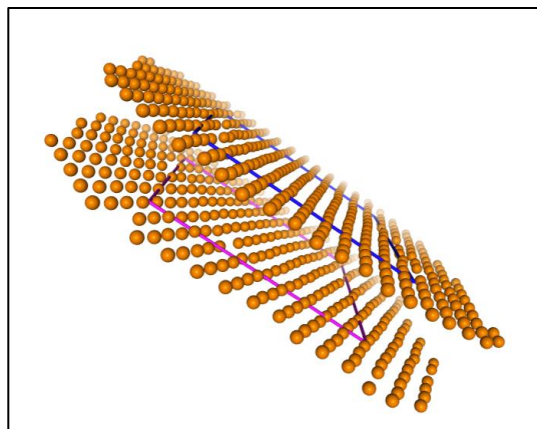


Figura 5 Capas de lípidos de la membrana

Además de la selección y proporción de los lípidos, se configuraron otros parámetros importantes para la generación de la membrana, se observa el resultado en la Figura 6:

- Modelo de Agua: Se seleccionó el modelo de agua TIP3P, que es ampliamente utilizado en simulaciones moleculares debido a su precisión en la representación de las propiedades del agua.
- Grosor de la Capa de Agua: Se ajustó el grosor de las capas de agua sobre y bajo la membrana para asegurar un entorno acuoso adecuado para las simulaciones.
- Presencia de Iones: Se añadieron iones para neutralizar el sistema y simular condiciones fisiológicas.

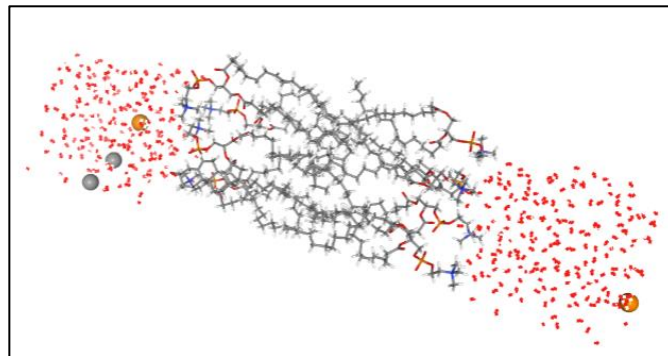


Figura 6 Membrana generada con parámetros del ambiente acuoso

3.4. Combinación de PLA con la membrana

El software de modelado molecular Avogadro proporciona herramientas versátiles para la visualización y manipulación de estructuras moleculares en tres dimensiones. En este subcapítulo se describe el proceso detallado de cómo se utilizó Avogadro para integrar la molécula de ácido poliláctico (PLA) con la membrana lipídica generada previamente en CHARMM-GUI.

Antes de iniciar la integración de ambas estructuras, la molécula de PLA y la membrana lipídica deben estar correctamente formateadas y optimizadas. Para este proceso se abren ambos archivos .pdb y se pasa la molécula de PLA de un archivo al otro usando la herramienta de selección y las herramientas de manipulación para mover la molécula a la posición deseada cerca de la membrana como se observa en

la Figura 7. Hay que validar que la molécula este correctamente orientada y en una posición que refleje el posible entorno biológico de interacción.

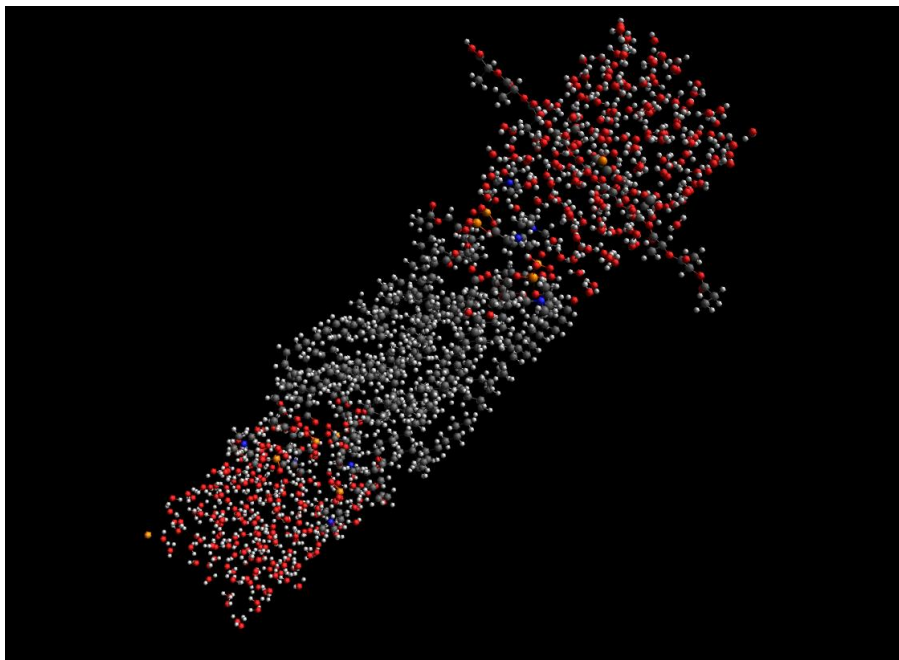


Figura 7 Combinación de los modelos generados

Antes de guardar la estructura, se realizó una revisión visual final para asegurarse de que no hubiera solapamientos no deseados entre los átomos de PLA y los lípidos de la membrana.

Se verificó que todas las distancias y orientaciones entre los átomos eran correctas y que la conformación de la estructura combinada era biológicamente relevante.

Cualquier enlace inapropiado o geometría distorsionada se corrigió utilizando la herramienta de optimización de geometría de Avogadro. Después de guardar el archivo, se abrió nuevamente en Avogadro para verificar que la estructura se había guardado correctamente, se revisaron las coordenadas y la integridad de la estructura para asegurarse de que no se habían introducido errores durante el guardado.

3.5. Generación de archivo de entrada para simulaciones

El archivo de entrada para CHARMM es un componente crítico para llevar a cabo

simulaciones moleculares, ya que define las instrucciones que CHARMM seguirá para leer las estructuras moleculares, aplicar los campos de fuerza adecuados y realizar las simulaciones deseadas. Este subcapítulo detalla cómo se creó el archivo de entrada para integrar la molécula de PLA con la membrana lipídica y generar el archivo PSF combinado.

Un archivo de entrada típico para CHARMM incluye varios segmentos clave:

- Comentarios y Título
- Lectura de Archivos de Topología y Parámetros
- Lectura y Generación de la Estructura PSF
- Configuración de Interacciones No Enlazadas
- Escritura de Archivos de Salida

El código para este archivo se encuentra detallado en el Anexo 1.

Después de generar los archivos de topología (PSF) y coordenadas (CRD) mediante CHARMM, es esencial validar estos archivos para asegurar que la estructura combinada de ácido poliláctico (PLA) y la membrana lipídica se hayan creado correctamente. Este subcapítulo detalla el proceso de validación de los archivos resultantes para garantizar su integridad y adecuación para simulaciones moleculares.

La validación de los archivos PSF y CRD generados se lleva a cabo en varios pasos, que incluyen la revisión visual, la verificación de la integridad estructural y la comprobación de los parámetros de simulación.

1. Revisión Visual Detallada:

- Los archivos generados (`pla_membrane_combined.psf` y `pla_membrane_combined.crd`) se cargaron en un visualizador molecular, como VMD (Visual Molecular Dynamics) o Avogadro.
- Se verificaron las posiciones y orientaciones de los átomos para asegurar que la estructura combinada reflejara con precisión la configuración deseada de PLA y la membrana.

2. Verificación de la Integridad Estructural:

- Se revisaron las conexiones y enlaces entre los átomos para

asegurar que no hubiera solapamientos no deseados ni distorsiones en la geometría molecular.

- Se comprobó la presencia de todos los átomos y grupos funcionales esperados tanto en la molécula de PLA como en los lípidos de la membrana.

3. Comprobación de Parámetros de Simulación:

- Los parámetros de simulación, como las constantes de fuerza y las interacciones no enlazadas, se revisaron para asegurar que fueran consistentes con los archivos de topología y parámetros utilizados.
- Se verificó que los radios de corte y las configuraciones de las interacciones no enlazadas fueran adecuados para la simulación.

CAPÍTULO 4

4. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

La simulación llevada a cabo nos proporciona una visión detallada de cómo evolucionan las diferentes componentes energéticas del sistema compuesto por ácido poliláctico (PLA) y una membrana lipídica. Comprender esta evolución es crucial para evaluar la estabilidad del sistema.

4.1. Evolución de la energía.

La energía total del sistema es una medida global que refleja la suma de todas las energías parciales, incluyendo la energía de enlaces, ángulos, ángulos diedros, interacciones de van der Waals y energía electrostática. A lo largo de la simulación, la energía total muestra una tendencia general a la estabilización, lo que sugiere que el sistema ha alcanzado un estado de equilibrio como se observa en la Figura 8. Sin embargo, es importante analizar las componentes individuales para entender cómo contribuyen a la estabilidad general del sistema.

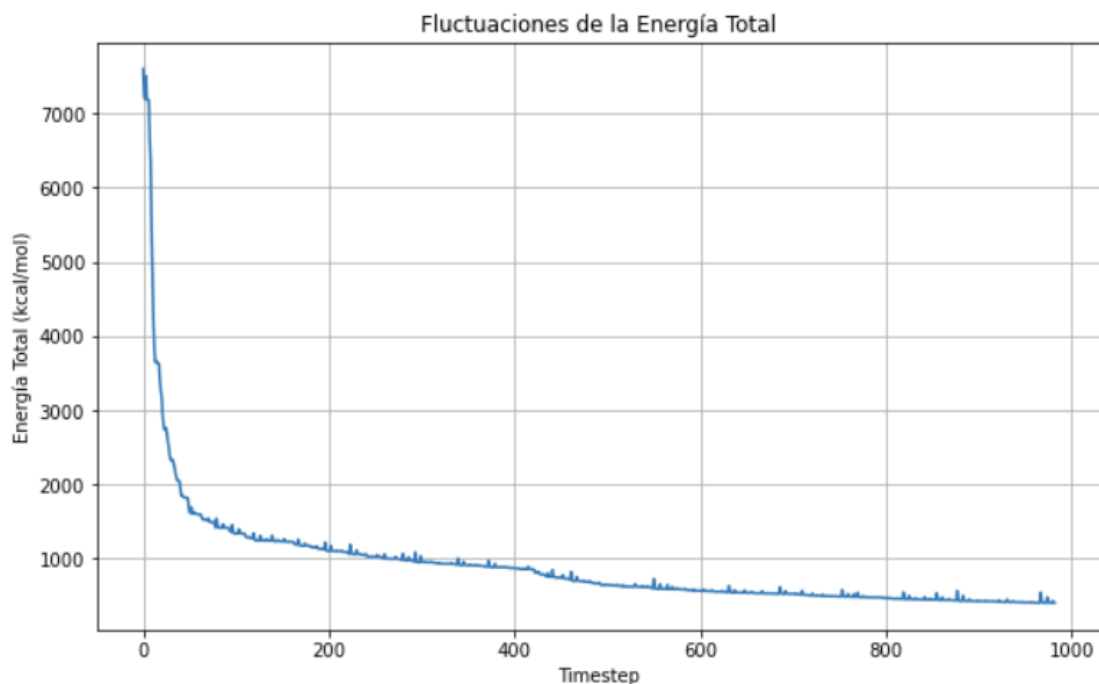


Figura 8 Energía total del sistema en el tiempo

La estabilización de la energía total hacia los pasos finales de la simulación indica que el sistema ha alcanzado una configuración estable, en la cual las fuerzas internas y externas se equilibran. Este comportamiento es indicativo de que el sistema PLA-membrana ha llegado a un punto donde las interacciones entre sus componentes se han optimizado para minimizar la energía libre del sistema.

La energía de enlaces y la energía de ángulos son componentes fundamentales que contribuyen al mantenimiento de la estructura básica de las moléculas individuales dentro del sistema. La energía de enlaces está asociada con la fuerza que mantiene los átomos unidos a través de enlaces covalentes, mientras que la energía de ángulos está relacionada con los ángulos formados entre tres átomos conectados por enlaces covalentes.

A lo largo de la simulación, tanto la energía de enlaces como la energía de ángulos muestran una estabilidad relativa como se observa en la Figura 9 (en color azul la energía de los enlaces y en naranja la energía de los ángulos), con solo pequeñas fluctuaciones. Esto sugiere que las distancias entre los átomos y los ángulos de los enlaces se mantienen dentro de un rango estable durante toda la simulación. La estabilidad en estas energías indica que la estructura de las moléculas dentro del sistema no sufre deformaciones significativas, lo que es crucial para la integridad estructural del PLA y la membrana lipídica.

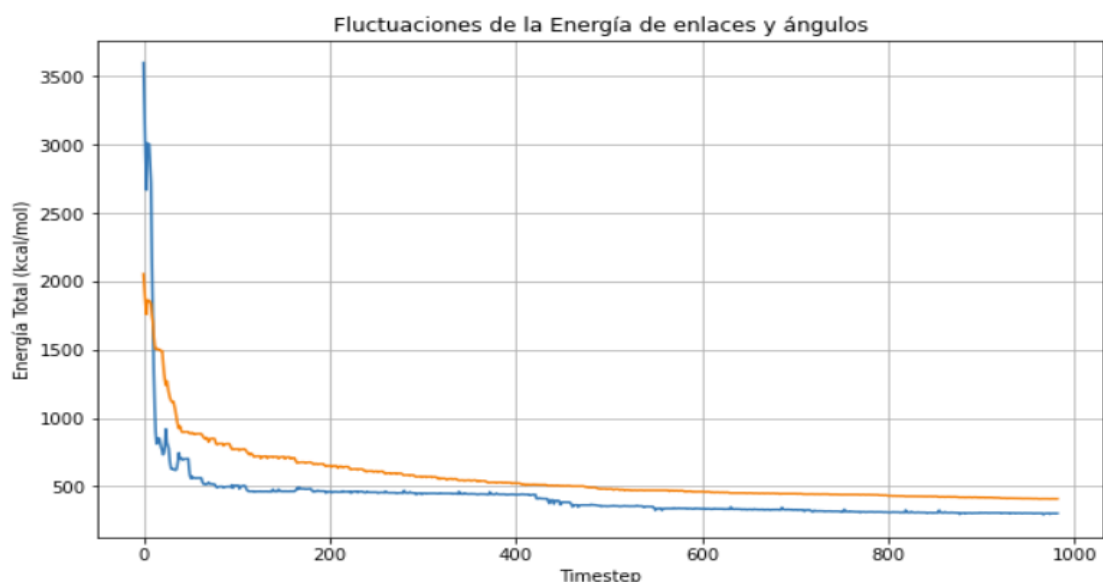


Figura 9 Energía de enlaces y ángulos en el tiempo

La energía de ángulos diedros se refiere a la rotación alrededor de enlaces sencillos dentro de la molécula. Este componente energético es importante para la conformación tridimensional de las moléculas, lo que puede influir en la interacción del PLA con la membrana lipídica.

La falta de fluctuaciones importantes indica que los ángulos diedros han alcanzado una conformación estable desde las primeras etapas de la simulación como se observa en la Figura 10. Contribuyendo a la estabilidad general del sistema. Esta estabilidad es crucial, ya que asegura que las estructuras necesarias para la funcionalidad y la interacción del PLA con la membrana lipídica se mantienen intactas, favoreciendo la integración del sistema sin requerir grandes ajustes conformacionales.

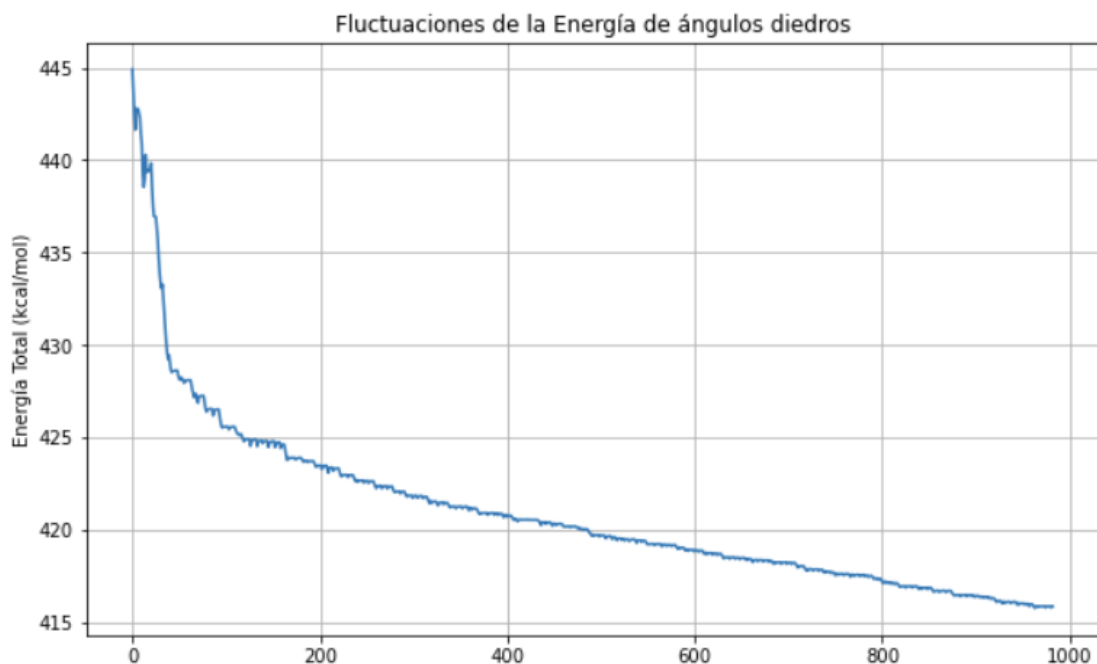


Figura 10 Energía de ángulos diedros en el tiempo

Las interacciones de van der Waals y las interacciones electrostáticas juegan un papel crucial en las interacciones entre el PLA y la membrana lipídica. La energía de van der Waals está relacionada con las interacciones de corto alcance entre moléculas, mientras que la energía electrostática se debe a las interacciones entre las cargas parciales en las moléculas.

Como se observa en la Figura 11 en color naranja la energía de van der Waals muestra fluctuaciones que son indicativas de los ajustes dinámicos que se producen entre las moléculas en respuesta a cambios en la conformación y la proximidad de las moléculas. Por otro lado, en color azul se observa que la energía electrostática es negativa, lo que refleja las interacciones atractivas predominantes entre cargas opuestas dentro del sistema. Estas interacciones son clave para la estabilidad del sistema, ya que permiten la formación de estructuras organizadas y favorecen la integración del PLA en la membrana lipídica.

Las fluctuaciones observadas en ambas energías son esperables, dado que las interacciones a nivel molecular son dinámicas y responden constantemente a las configuraciones cambiantes del sistema. Sin embargo, es notable que estas fluctuaciones no resultan en inestabilidades significativas en la energía total, lo que sugiere que el sistema mantiene su integridad estructural a pesar de los movimientos y ajustes internos.

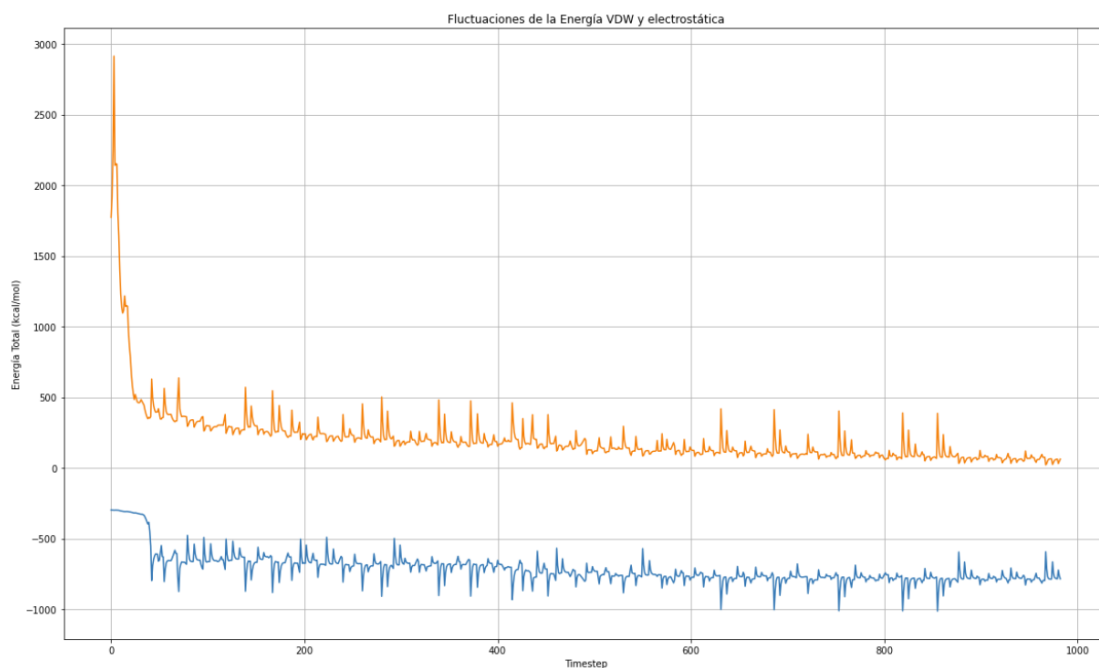


Figura 11 Energía electrostática y VDW en el tiempo

4.2. Tendencias observadas

El análisis detallado de la evolución de las diferentes componentes energéticas durante la simulación del sistema ácido poliláctico (PLA) y la membrana lipídica

revela varias tendencias clave que son esenciales para comprender la estabilidad y el comportamiento de este sistema complejo.

Una de las tendencias más significativas observadas es la estabilización de la energía total del sistema hacia el final de la simulación. La energía total, que es la suma de todas las componentes energéticas, muestra una tendencia clara hacia la disminución y eventual estabilización, lo que indica que el sistema ha alcanzado un estado de equilibrio.

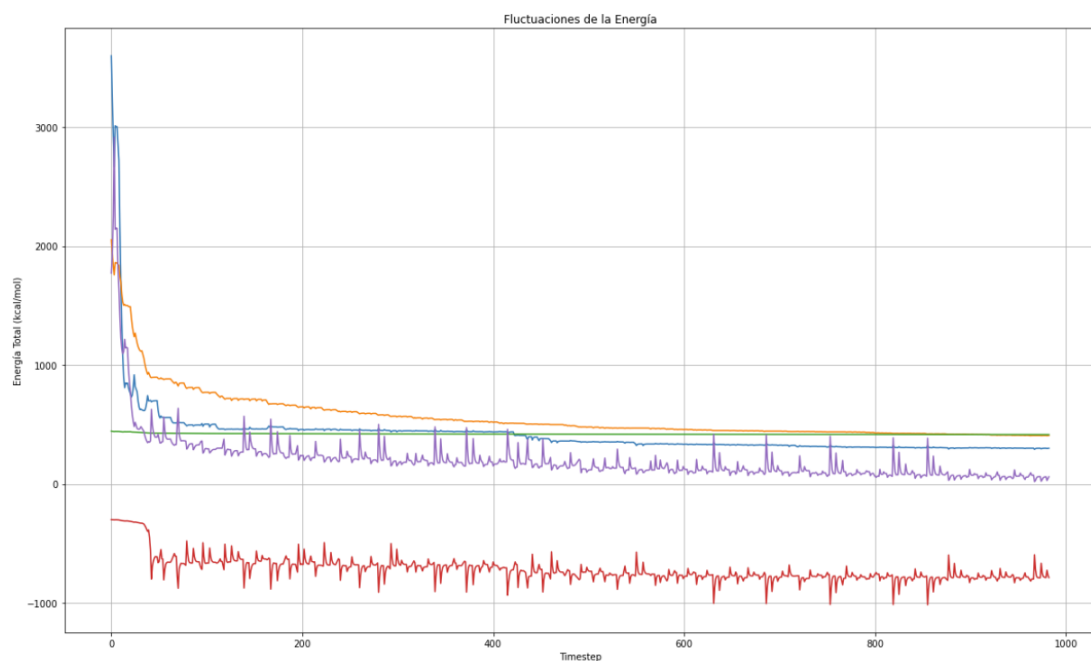


Figura 12 Grafico comparativo de la fluctuación de las energías del sistema

Las energías de enlaces (BOND) en color azul y de ángulos (ANGLE) en color naranja también muestran tendencias relevantes que contribuyen a la comprensión de la estabilidad del sistema. En general, estas energías permanecen relativamente estables durante la simulación, lo que sugiere que las estructuras básicas de las moléculas involucradas no sufren cambios significativos. Sin embargo, se observan pequeñas fluctuaciones, que son esperadas dado que las moléculas ajustan sus conformaciones en respuesta a las interacciones con la membrana lipídica.

Las pequeñas fluctuaciones reflejan la dinámica natural de la molécula, mientras que la ausencia de cambios bruscos o tendencias significativas indica que no se han producido deformaciones o roturas en los enlaces covalentes, lo cual es un buen

indicio de la estabilidad del sistema.

La energía de ángulos diedros (DIHED) en color verde es especialmente importante en este contexto debido a su influencia en la conformación tridimensional de las moléculas. A lo largo de la simulación, se observa que la energía de ángulos diedros es más estable comparación con las energías de enlaces y ángulos lo que contribuye a la estabilidad del sistema.

Las interacciones de van der Waals (VDW) en color morado y las interacciones electrostáticas (ELECT) en color rojo, son fundamentales para la integración del PLA en la membrana lipídica. A lo largo de la simulación, ambas energías muestran fluctuaciones que reflejan la dinámica de las interacciones intermoleculares. La energía de van der Waals fluctúa debido a los ajustes en la proximidad de las moléculas, mientras que la energía electrostática, que es negativa, indica interacciones atractivas predominantes entre las cargas opuestas en el sistema.

Las fluctuaciones en la energía de van der Waals son esperables, ya que las moléculas de PLA y los lípidos en la membrana se ajustan continuamente para minimizar la energía del sistema. La energía electrostática, al ser negativa, indica la importancia de las interacciones atractivas en la estabilidad del sistema. Estas interacciones son clave para mantener la integridad estructural y funcional del sistema PLA-membrana, facilitando la formación de complejos moleculares estables.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La integración de la molécula de ácido poliláctico (PLA) con la membrana lipídica se logró con éxito, asegurando que ambas estructuras estuvieran correctamente posicionadas y orientadas. La revisión visual y estructural confirmó la ausencia de solapamientos y distorsiones, garantizando la integridad del modelo combinado.

La estructura combinada de PLA y membrana lipídica, generada y validada mediante CHARMM, demuestra ser un modelo válido y adecuado para simulaciones moleculares. Los archivos PSF y CRD generados reflejan con precisión la configuración esperada de la estructura integrada.

Los archivos validados (pla_membrane_combined.psf y pla_membrane_combined.crd) están listos para ser utilizados en simulaciones de dinámica molecular. Esta preparación garantiza que las simulaciones se llevarán a cabo de manera eficiente, proporcionando datos fiables sobre las interacciones entre PLA y la membrana.

El proceso de validación, que incluyó la revisión visual, verificación de conectividad y comprobación de parámetros, demostró ser eficaz. La ausencia de errores y la confirmación de la integridad estructural aseguran que el modelo es apto para estudios detallados.

La simulación muestra que el sistema PLA-membrana lipídica tiende a estabilizarse con el tiempo, lo cual se refleja en la estabilización de la energía total y en la consistencia de las energías de enlaces y ángulos. Esta estabilidad sugiere que el PLA se adapta bien al entorno lipídico sin requerir grandes cambios conformacionales, lo que es indicativo de una posible compatibilidad del material con membranas biológicas.

A pesar de las fluctuaciones esperadas en las interacciones de van der Waals y electrostáticas, la energía de ángulos diedros se mantuvo estable, lo que indica que la conformación tridimensional del PLA no sufrió modificaciones significativas durante la simulación. Esta observación refuerza la idea de que el sistema ha alcanzado un equilibrio conformacional temprano, lo cual es crucial para mantener la funcionalidad y la integridad estructural en aplicaciones donde la estabilidad a largo

plazo es necesaria.

Es recomendable utilizar herramientas avanzadas de manipulación y optimización estructural para mejorar aún más la precisión en la integración de moléculas complejas con membranas lipídicas. Esto asegurará una representación más fiel de las interacciones biológicas.

Desarrollar y utilizar scripts automatizados para la generación y validación de estructuras combinadas puede aumentar la eficiencia y reducir el riesgo de errores manuales. Esto es especialmente útil para estudios que involucren múltiples estructuras o iteraciones.

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. N. Waiskopf, Y. Ben-Shahar, and U. Banin, "Photocatalytic hybrid semiconductor-metal nanoparticles; from synergistic properties to emerging applications," *Adv. Mater.*, vol. 30, p. e1706697, 2018, doi: 10.1002/adma.201706697.
- [2]. N. Thakur, P. Manna, and J. Das, "Synthesis and biomedical applications of nanoceria, a redox active nanoparticle," *J. Nanobiotechnol.*, vol. 17, p. 84, 2019, doi: 10.1186/s12951-019-0516-9.
- [3]. J. Zhang, Y. Hu, H. Zheng, and P. Zhang, "Hierarchical Z-scheme 1D/2D architecture with TiO₂ nanowires decorated by MnO₂ nanosheets for efficient adsorption and full spectrum photocatalytic degradation of organic pollutants," *Cat. Sci. Technol.*, vol. 10, pp. 3603–3612, 2020, doi: 10.1039/D0CY00419G.
- [4]. J. Xue, T. Wu, Y. Dai, and Y. Xia, "Electrospinning and electrospun nanofibers: methods, materials, and applications," *Chem. Rev.*, vol. 119, pp. 5298–5415, 2019, doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00593.
- [5]. Y. Chen, T. Lu, L. Li, H. Zhang, H. Wang, and F. Ke, "Fully biodegradable PLA composite with improved mechanical properties via 3D printing," *Mater Lett*, vol. 331, p. 133543, 2023.
- [6]. Kreshanti Prasetyanugraheni et al., "PLA-Sago Starch Implants: The Optimization of Injection Molding Parameter and Plasticizer Material Compositions," *Applied Sciences*, 2024. Available: [MDPI](#).
- [7]. M. Yu et al., "Study on the biodegradability of modified starch/poly(lactic acid) (PLA) composite materials," *RSC Advances*, 2020. Available: [RSC Publishing](#).
- [8]. F. Carfi Pavia et al., "Polylactic Acid (PLA)," *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020. Available: [SpringerLink](#).
- [9]. "Recent Advances in Bioplastics: Application and Biodegradation," *Polymers*, 2022. Available: [MDPI](#).
- [10]. T. Casalini et al., "A perspective on polylactic acid-based polymers use for nanoparticles synthesis and applications," *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019. Available: [Frontiers](#).
- [11]. X. Chen et al., "Renewable plastics: An overview of the chemical modifications and applications of bioplastics," *Materials Today Sustainability*,

2020. Available: [ScienceDirect](#).

- [12]. F. Carfi Pavia et al., "Preparation, characterization and in vitro test of composites poly-lactic acid/hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering," International Journal of Biological Macromolecules, 2020. Available: [SpringerLink](#).
- [13]. S. Durpekova et al., "Biodegradable polymers with bioactive properties," Polymer Reviews, 2021. Available: [SpringerLink](#).
- [14]. J.R. Dorgan et al., "Melt rheology of poly(lactic acid): Entanglement and chain architecture effects," Journal of Rheology, 2021. Available: [Society of Rheology](#).

ANEXOS

ANEXO 1: CÓDIGO DE GENERACIÓN DE ARCHIVO DE ENTRADA EN CHARMM

```
* CHARMM input file for generating PSF for PLA and membrane
* This file reads the PDB structures, generates the PSF, and sets up the system
*
! Read topology and parameter files
open read card unit 1 name top_all36_prot.rtf
read RTF card unit 1
close unit 1
open read card unit 2 name par_all36_prot.prm
read PARA card unit 2
close unit 2
! Read the PDB and generate PSF
open read card unit 10 name pla_membrane_combined.pdb
read sequence pdb unit 10
generate PLA setup warn
rewind unit 10
read coor pdb unit 10
close unit 10
! Set up nonbonded interactions
nbond inbfrq -1 wmin 1.0 ctonnb 10.0 ctofnb 12.0 cutnb 14.0
! Write the PSF and coordinate files
open write card unit 20 name pla_membrane_combined.psf
write psf card unit 20
close unit 20
open write card unit 21 name pla_membrane_combined.crd
write coor card unit 21
close unit 21
stop
```

ANEXO 2: CÓDIGO DE ARCHIVO DE CONFIGURACION DE SIMULACION EN NAMD

```
# NAMD Configuration File
structure      estructura_pla_memb.psf
coordinates    estructura_pla_memb.pdb
set temperature 300.0
timestep       2.0
outputname     simulation_output
DCDfreq        1000

# Force-Field Parameters
paraTypeCharmm on
parameters     par_all36m_prot.prm
parameters     par_all36_lipid.prm

# Non-bonded Interaction Parameters
cutoff         12.0      # Distance cutoff for non-bonded interactions (in Ångströms)
switching      on
switchdist     10.0     # Distance at which to begin switching the electrostatic
forces
pairlistdist   13.5     # Distance for creating the pair list for non-bonded
interactions
exclude        scaled1-4  ;# Exclude 1-4 interactions with scaling

# Particle Mesh Ewald (PME) for long-range electrostatics
PME            yes
PMEGridSizeX   64
PMEGridSizeY   64
PMEGridSizeZ   64
# Periodic Boundary Conditions
cellBasisVector1 60.0 0.0 0.0
cellBasisVector2 0.0 60.0 0.0
cellBasisVector3 0.0 0.0 60.0
cellOrigin       0.0 0.0 0.0

langevin       on
langevinDamping 1
langevinTemp    $temperature

# Assign initial velocities according to temperature
temperature     300.0      ;# Initial temperature for assigning velocities

# Simulation Options
minimize        1000
```

```
# Output Settings
outputEnergies 100
```