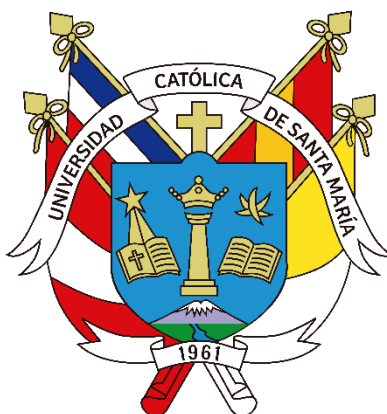


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéutica, Bioquímicas y
Biotecnológica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



“ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS A ÉSTERES DE FTALATO Y ANÁLISIS DE LA FORMACIÓN DE POROS POR MÉTODOS BIOINFORMÁTICOS Y SIMULACIONES COMPUTACIONALES: ALCANCES EN EL EFECTO DE LOS ADITIVOS PARA PLÁSTICOS”

Tesis presentada por la Bachiller:
Vilca Ccalli, Ninfa Maribel

Para optar Título Profesional de:
Químico Farmacéutico

Asesora:
**Mg. Barazorda Ccahuana, Haruna
Luz**

Arequipa- Perú

2023

1

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FARMACIA Y BIOQUIMICA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 04 de Mayo del 2023

Dictamen: 006067-C-EPFvB-2023

Visto el borrador del expediente 006067, presentado por:

2016150392 - VILCA CCALLI NINFA MARIBEL

Tirulado:

**ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS A ÉSTERES DE FTALATO Y
ANÁLISIS DE LA FORMACIÓN DE POROS POR MÉTODOS BIOINFORMÁTICOS Y SIMULACIONES
COMPUTACIONALES: ALCANCES EN EL EFECTO DE LOS ADITIVOS PARA PLÁSTICOS**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

29520165 - TORRES VELA FERNANDO ANTERO
DICTAMINADOR



29705901 - GOMEZ VALDEZ BADHIN
DICTAMINADOR



43669681 - PAREDES FUENTES JULITZA LINDSEY
DICTAMINADOR



DEDICATORIA

Dedico con todo mi corazón mi tesis al forjador de mi camino, mi padre celestial, el que me acompaña y siempre me levanta de mi continuo tropiezo; a mi madre, que siempre me apoyo incondicionalmente en la parte moral y económica para poder llegar a ser una profesional pues sin ella no lo hubiera logrado. Tu bendición a diario a lo largo de mi vida me protege y me lleva por el camino del bien.



AGRADECIMIENTOS

A mi madre Hermelinda Ccalli Chata, gracias por apoyarme siempre y creer en mí, y a mi abuelita Mamá Vicenta Chata Castro que Dios la tiene en su gloria y ahora es un ángel en mi vida y sé que se encuentra orgullosa de su nieta.

A PhD, Haruna Barazorda Cahuana por su apoyo y orientación académica por inducirme en actividades que ampliaron mis conocimientos y visión en la ciencia y permitirme ser partícipe de unos de sus proyectos dentro de la universidad, y a Margot Paco, por ser quien me apoyó incondicionalmente en cada momento como parte del equipo.

Al PhD, Jaime Cárdenas García, a Mgtr. María elena Guillen Núñez y a todos los docentes de la facultad por compartir sus experiencias y guiarme para ser una mejor persona y profesional.

A PhD, Estela Cuevas Romero por su enseñanza, amistad y confianza hacia mi persona, por aconsejarme sabiamente y ser quien me inspira a mejorar.

A Mgtr, Janeth Medina Pérez y al laboratorio de investigación Proyecto Mercurio y la UCSM por ser el lugar donde empecé a desenvolverme en la investigación.

Un agradecimiento a PROCENCIA por el financiamiento de la investigación dentro del proyecto “NUEVAS ESTRATEGIAS COMPUTACIONALES PARA EL ESTUDIO DE AGREGACIÓN Y ADSORCIÓN DE MICROPLÁSTICOS Y NANOPLÁSTICOS A CONTAMINANTES EN MEDIOS ACUÁTICOS NATURALES” de contrato 151-2020 FONDECYT.

RESUMEN

Los ftalatos son unas moléculas sintéticas de uso industrial que le confieren propiedades de plasticidad a los plásticos, estos están incluidos dentro de diversos productos de uso cotidiano como: cuidado personal, alimentos, medicamentos, material médico, entre otros. En el presente trabajo se estudió la permeabilidad de membranas biológicas y análisis de la formación de poros de tres compuestos de ésteres de ftalato (dimetil ftalato, ftalato de dietilo y ftalato de dibutilo) a diferentes concentraciones por estrategias de simulación computacional. Se aplicaron técnicas de análisis de propiedades ADMET, modelado estructural y simulaciones de dinámica molecular. Los resultados de la simulaciones demostraron que los ftalatos son compuestos que ingresan fácilmente a las membranas biológicas y las concentraciones altas logran formar agregados.

Como resultado se obtuvo que el dietil ftalato ingresa en menor tiempo a la membrana seguido del dimetil ftalato y luego el dibutil ftalato. Donde, dietil ftalato atraviesa la membrana en el siguiente orden: 30 unidades, 15 unidades, 50 unidades, y 1 unidad. Con respecto al dimetil ftalato el orden fue el siguiente: 1 unidad, 15 unidades, 30 unidades, y 50 unidades, mientras que para el dibutil ftalato el orden fue el siguiente: 1 unidad, 15 unidades, 30 unidades, y 50 unidades. En conclusion, podemos ver que los monomeros de los diferentes ftalatos atraviesan facilmente la membrana durante el tiempo de 100 ns y logran formar agregados los monomeros que no tuvieron contacto con la membrana.

Finalmente, esta investigación nos brinda un alcance sobre la permeabilidad de membranas biológicas a ésteres de ftalato, utilizando herramientas computacionales.

Palabras Clave: ftalatos, microplásticos, membrana biológica, disruptor endocrino, simulaciones computacionales.

ABSTRACT

Phthalates are synthetic molecules for industrial use that give plasticity properties to plastics, these are included in various everyday products such as: personal care, food, medicines, medical supplies, among others. In the present work, the permeability of biological membranes and pore formation analysis of three phthalate ester compounds (dimethyl phthalate, diethyl phthalate and dibutyl phthalate) at different concentrations were studied by computational simulation strategies. ADMET property analysis techniques, structural modeling and molecular dynamics simulations were applied. The results of the simulations showed that phthalates are compounds that easily enter biological membranes and high concentrations manage to form aggregates.

As a result, it was obtained that diethyl phthalate enters the membrane in less time, followed by dimethyl phthalate and then dibutyl phthalate. Where, diethyl phthalate crosses the membrane in the following order: 30 units, 15 units, 50 units, and 1 unit. Regarding dimethyl phthalate, the order was as follows: 1 unit, 15 units, 30 units, and 50 units, while for dibutyl phthalate, the order was as follows: 1 unit, 15 units, 30 units, and 50 units. In conclusion, we can see that the monomers of the different phthalates easily cross the membrane during the time of 100 ns and the monomers that did not have contact with the membrane manage to form aggregates.

Finally, this research gives us insight into the permeability of biological membranes to phthalate esters, using computational tools.

Keywords: phthalates, microplastics, biological membrane, endocrine disruptor, computer simulations

CONTENIDO

DEDICATORIA3

AGRADECIMIENTOS4

RESUMEN55

ABSTRACT6

ÍNDICE DE TABLAS10

ÍNDICE DE FIGURAS11

ÍNDICE DE ANEXOS13

GLOSARIO14

INTRODUCCIÓN14

HIPÓTESIS16

OBJETIVOS17

1. OBJETIVO GENERAL17
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS17

CAPÍTULO I18

I. MARCO TEÓRICO19

- 1.1. Contaminación del agua19
- 1.2 Contaminación por plásticos19
 - 1.2.1 Microplásticos20
 - 1.2.2. Nanoplásticos20
- 1.3 Aditivos de los plásticos21
- 1.4 Los ftalatos23
 - 1.4.1 Ftalatos en dispositivos médicos24
 - 1.4.2 Biodegradación de los ftalatos25

- 1.4.3 Toxicología de los ftalatos26
- 1.4.4 Efectos adversos sobre la salud26
- 1.5 Tipos de ftalatos27
 - 1.5.1 DMP (ftalato de dimetilo)27
 - 1.5.2 (DEP) Ftalato de dietilo29
 - 1.5.3 (DBP) Ftalato de dibutilo30
- 1.6 Bioinformática32
 - 1.6.1 Bases de Datos33
 - 1.6.2 Modelamiento Molecular33
 - 1.6.3 Descubrimiento de nuevos fármacos33

CAPÍTULO II35

2. MATERIALES Y MÉTODOS36

- 2.1 Lugar de ejecución36
- 2.2 Materiales36
 - 2.2.1 Hardware36
 - 2.2.2. Softwares36
 - 2.2.3 Servidores37

3. Métodos38

- 3.1 Preparación de compuestos moleculares38
- 3.2 Diseño de una membrana biológica40
 - 3.2.1 Lectura de coordenadas40
 - 3.2.2 Orientación de la molécula40
 - 3.2.3 Diseño de la membrana biológica41
- 3.3 Simulación de dinámica molecular41
- 3.4 ANÁLISIS DE RESULTADOS43

CAPÍTULO IV44

4 RESULTADOS Y DISCUSION45

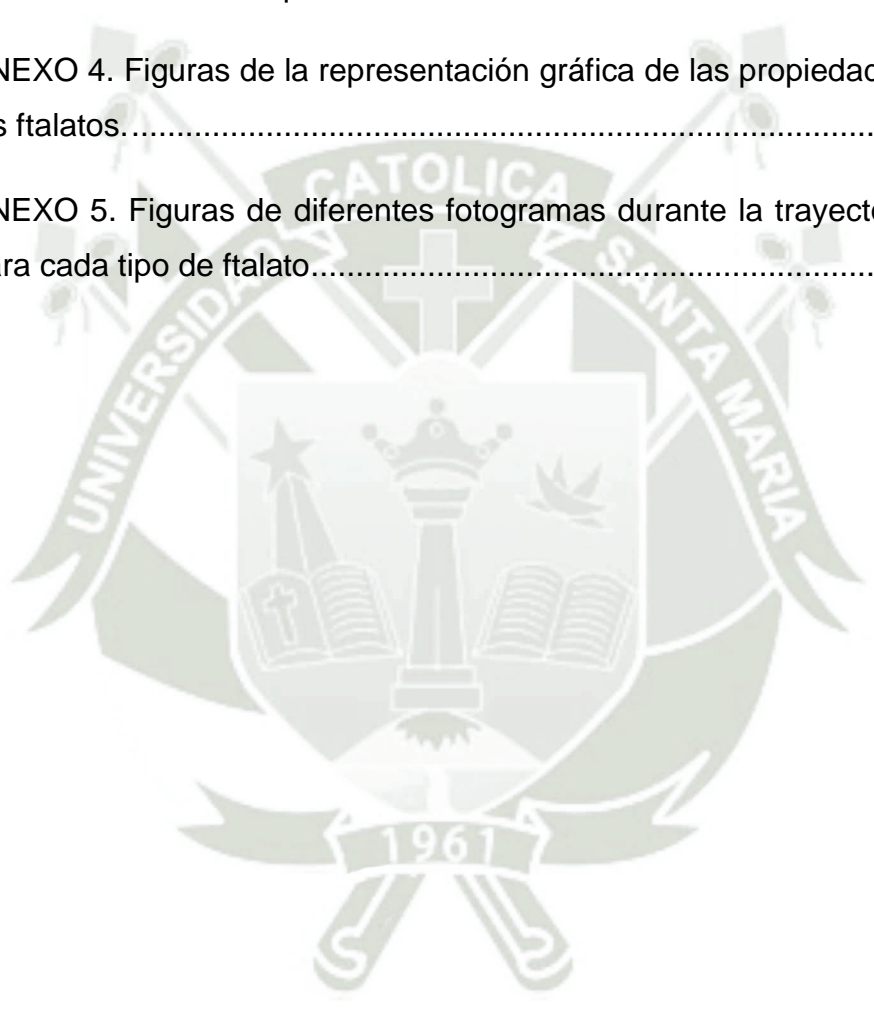
CONCLUSIONES64

RECOMENDACIONES66

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS67

ANEXOS71

ANEXO 1. Archivo de minimización de energías	71
ANEXO 2 . Archivo de dinámica del equilibrio en NVT	72
ANEXO 3. Archivo de producción de la dinámica molecular en NPT	74
ANEXO 4. Figuras de la representación gráfica de las propiedades ADMET de los ftalatos.....	76
ANEXO 5. Figuras de diferentes fotogramas durante la trayectoria de 100 ns para cada tipo de ftalato.....	79



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Uso principal de metales pesados como aditivos en polímeros y sus efectos en la salud humana	20
Tabla 2: Resumen de las propiedades fisicoquímicas ftalato de dimetil.....	27
Tabla 3: Resumen de las propiedades fisicoquímicas ftalato de dietil.....	29
Tabla 4: Resumen de las propiedades fisicoquímicas ftalato de dibutilo.....	31
Tabla 5: Tabla de la orientación de los ftalatos en la membrana biológica. Las columnas X, Y, y Z indican la orientación espacial.	40
Tabla 6. Propiedades absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) de los ftalatos.....	47
Tabla7. Valores del promedio y desviación del radio de giro. Resultados obtenidos del conjunto de ftalatos durante una trayectoria de 100 ns, donde el valor para los compuestos con una sola unidad muestra el menor valor de radio de giro.....	50
Tabla 8. Valores del promedio y desviación del radio de giro. Resultados obtenidos del conjunto de ftalatos durante una trayectoria de 100 ns, donde el valor para los compuestos con una sola unidad muestra el menor valor de radio de giro.	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Impacto en la salud de la exposición a ftalatos	28
Figura 2. Estructura ftalato de dimetil https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethyl-phthalate	30
Figura 3. Estructura de ftalato de dietil	32
Figura 4. Estructura de ftalato de dibutilo	34
Figura 5. Interfaz de la base de datos Pubchem.	41
Figura 6. Ventana principal del ACPYPE server.....	42
Figura 7. Imagen de un monómero de DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina).....	44
Figura 8. Representación 3D de los ftalatos. A. Dietil ftalato. B. Dimetil ftalato. C. Dibutil ftalato.	49
Figura 9. Representación del radio de giro durante los tiempos de simulación. A. Radio de giro del dimetilftalato a 1,15,30, y 50. B. de radio de giro del dietilftalato 1,15,30, y 50. C. Radio de radio de giro de dibutilftalato 1,15,30, y 50.....	54
Figura 10. Evolución de la agregación de un conjunto de ftalatos durante el tiempo de simulación.....	55
Figura 11. Fotogramas finales de la simulación de los sistemas con concentraciones de 50 unidades de ftalatos. A. Dimetil ftalato. B. Dietil ftalato. C. Dibutil ftalato.	57

Figura 12. Perfil de la densidad del centro de la membrana con respecto al compuesto, DPPC y agua. A. Dimetil ftalato. B. Dietil ftalato. C. Dibutil ftalato 60

Figura 13. Resultados del último fotograma de simulación. A. Un monomero de dimetil ftalato. B. 15 unidades de dimetil ftalato. C. 30 unidades de dimetil ftalato. D. 50 unidades de dimetil ftalato. 60

Figura 14. Resultados del último fotograma de simulación. A. Un monomero de dietil ftalato. B. 15 unidades de dietil ftalato. C. 30 unidades de dietil ftalato. D. 50 unidades de dietil ftalato. 61

Figura 15. Resultados del último fotograma de simulación. A. Un monomero de dibutil ftalato. B. 15 unidades de dibutil ftalato. C. 30 unidades de dibutil ftalato. D. 50 unidades de dibutil ftalato. 62

Figura 16. Desplazamiento cuadrático medio (MSD) vs tiempo. 64

Figura 17. Tamaño del poro generado por las moléculas que ingresaron al interior de la membrana. 65

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Archivo de minimización de energías.....	72
ANEXO 2 . Archivo de dinámica del equilibrio en NVT	73
ANEXO 3. Archivo de producción de la dinámica molecular en NPT	74
ANEXO 4. Figuras de la representación gráfica de las propiedades ADMET de los ftalatos.	76
Figura A1. Representación gráfica de las propiedades ADMET del dimetil ftalato obtenido de Admetlab.	76
Figura A3. Representación gráfica de las propiedades ADMET del dibutil ftalato obtenido de Admetlab.	78
ANEXO 5. Figuras de diferentes fotogramas durante la trayectoria de 100 ns para cada tipo de ftalato.....	79
Figura A4. Dimetil ftalato y diferentes concentraciones durante un periodo de 100 ns.	79
Figura A5. Dietil ftalato y diferentes concentraciones durante un periodo de 100 ns.	80
Figura A6. Dibutil ftalato y diferentes concentraciones durante un periodo de 100 ns.	81

GLOSARIO

1. **NPs** = Nanoplástico
2. **MPs** = Microplástico
3. **PVC** = Policloruro de vinilo
4. **DMP** = Dimetil ftalato
5. **DEP** = Dietil ftalato
6. **DBP** = Dibutil ftalato
7. **HDPE** = Polietileno de alta densidad
8. **LDPE** = Polietileno de baja densidad
9. **PET** = Polietileno tereftalato
10. **PP** = Polipropileno
11. **PS** = Poliestireno
12. **PA** = Poliamida
13. **PBT** = Tereftalato de polibutileno
14. **DEHP** = Ftalato de dietilhexilo
15. **DIBP** = Siisobutilo
16. **DIFAC** = Diseño de fármacos asistido por computadora
17. **NCBI** = Centro nacional de información biotecnológica
18. **CPB** = Bypass cardiopulmonar
19. **ECMO** = Oxigenación por membrana extracorpórea
20. **ADMET** = Absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad
21. **NVT** = Número de moléculas, volumen y temperatura constante
22. **NPT** = Número de moléculas, presión y temperatura constante

INTRODUCCIÓN

En el mundo actualmente se utilizan billones de bolsas plásticas, donde de los 10 millones de bolsas, 8 millones de toneladas son vertidas a los océanos. Normalmente las bolsas plásticas están compuestas de polietileno de alta (HDPE) y baja densidad (LDPE) y polietileno tereftalato (PET) además los polímeros más usados son policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), poliestireno (PS), poliamida (PA), poliéster (PES), etc. constituyendo así el 90% de la producción de plástico a nivel mundial.

La degradación de los plásticos hace posible la liberación de sus aditivos ya sea por degradación química, fotodegradación y oxidación.(1)

Al usar antioxidantes como aminas y fenoles sobre el polímero, hace que sea más lento el deterioro por oxidación de los polímeros por lo cual el plástico se mantiene mayor tiempo en estado de descomposición.(1)

Los ftalatos son un grupo diverso de sustancias químicas presentes en muchos productos de uso cotidiano como: los envases de alimentos, botellas, cepillo de dientes, cosméticos, entre otros(2). Los ésteres de ftalatos son ampliamente usados en el mundo como plastificantes para la elaboración de material médico como bolsas de hemodiálisis o material cosmético como perfumes, jabones, repelentes y hasta durante el proceso de manufactura del papel, plaguicida, película fotográfica, etc. Estos productos al degradarse pueden depositarse sobre el suelo, agua o el aire y de esta manera causar toxicidad en el ser humano. Este efecto tóxico se debe a su fácil permeación hacia las membranas biológicas y de este modo ocasionar daño celular(3).

Hoy en día se pueden aplicar diversas estrategias de estudio sobre los ftalatos, en esta presente investigación se hizo uso de las herramientas computacionales para estudiar la permeabilidad de membranas biológicas frente a ésteres de ftalato y analizar la formación de poros.

HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta la cantidad de información disponibles en las bases de datos sobre moléculas, genomas, proteomas, entre otros y el desarrollo de nuevas estrategias computacionales en el área de la biología y química, es factible poder analizar la permeabilidad de membranas biológicas a los aditivos para plásticos como son los ftalatos y de cómo estos pueden ser perjudiciales para la salud.



OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar la permeabilidad de membranas biológicas a ésteres de ftalato y análisis de la formación de poros por métodos bioinformáticas y simulaciones computacionales: Alcances en el efecto de los aditivos para plásticos.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Generar una lista de ftalatos de mayor relevancia en nuestro país.
2. Diseñar una membrana biológica por método de simulación computacional.
3. Analizar la permeabilidad de membranas biológicas con diferentes tipos de ftalatos por método de simulación computacional.
4. Determinar qué tipo de ftalato puede generar agregados fácilmente.

CAPÍTULO I



I. MARCO TEÓRICO

1.1. CONTAMINACIÓN DEL AGUA

El agua es el elemento más importante para la vida humana y animal, el 70% de la tierra es agua, gran parte de la población de muchos países se abastecen de agua de canales y acequias y en muchos casos es agua contaminada, también cada año mueren personas por enfermedades causadas por el mal uso del agua y los plásticos que llegan al mar son responsables de la muerte de muchos animales marinos y de contaminar el agua de uso común en la población. Aunque la contaminación del agua puede provenir de fuentes naturales, también ciertas actividades humanas contribuyen en la contaminación actual que en su mayoría son desechos de basura, productos químicos, petróleo, agentes patógenos, etc.(4)(5)

Los desechos marinos no plásticos han existido durante años, pero los desechos plásticos son resistentes a la biodegradación, por lo que esto es de gran preocupación ambiental.(6)

1.2 CONTAMINACIÓN POR PLÁSTICOS

Los plásticos son compuestos sintéticos de polímeros orgánicos con la agregación de ciertos aditivos como son los estabilizantes térmicos, plastificantes, retardantes de llama, agentes antimicrobianos y resina para mejorar la apariencia del plástico.(6) Los plásticos constituyen un 60 a 80% del total de basura que hay en el mar, actualmente se conoce que hay hasta 50 trillones de fragmentos flotando en los océanos y entre ellos las bolsas plásticas toman el protagonismo ya que permanecen 20 años en el medio ambiente y por su capacidad de flotar en el aire y el agua estas son confundidas por los peces y mamíferos por comida(4).

Actualmente se desconoce el tiempo que tarda en degradarse los plásticos en los océanos, pero se asume que es más lento que en la tierra y por acción de las olas y del sol estas se fragmentan y dan como resultado los microplásticos

y nanoplásticos.(7)

1.2.1 MICROPLÁSTICOS

Normalmente, la degradación de dichos plásticos está sujetos a condiciones químicas, físicas y biológicas provocando el deterioro y fragmentación; alcanzando así un tamaño inferior a 5 mm, denominándose microplásticos.

- Los microplásticos primarios son aquellos de tamaño microscópico como las microesferas empleadas en productos cosméticos, así como vectores de medicamentos que llegan a desembocar en los mares y océanos.(4) A nivel mundial los desechos plásticos son un problema que causa gran preocupación ya que existe una necesidad de estudios y con el aumento de la población mundial también existe un incremento de desechos. Se sabe que es esencial mantener limpio los océanos ya que de esta regula el clima y el calentamiento global que son esenciales para la humanidad.(8) Por otro lado, el uso de los plásticos aumenta año tras año y solo el 9% es reciclado, terminando así toneladas de plásticos en el mar cada año.(5)
- Los microplásticos secundarios son productos plásticos de mayor tamaño (0.1 y 5000 micrómetros) que al estar expuestos a condiciones externas como radiación UV causan la degradación de estas. Sin embargo, se desconoce el efecto de algunos factores como la salinidad o la presión hidrostática (plásticos en el fondo del mar) en ellos.

1.2.2. NANOPLÁSTICOS

En cuanto a los nanoplásticos, tienen reducido tamaño entre 1 y 100 nanómetros, estas nanopartículas tienen propiedades químicas y físicas que al interaccionar con otras pueden amplificar el impacto tóxico. En el medio acuático existe evidencia de los nanoplásticos como producto de la fragmentación de los macroplásticos, sin embargo, los nanoplásticos son

contaminantes emergentes que no han sido estudiados a profundidad.(9)

1.3 ADITIVOS DE LOS PLÁSTICOS

Son sustancias que acompañan al polímero con el fin de mejorar algunas propiedades y/o comportamiento de éstas sin afectar su estructura molecular.(10) Generalmente los plásticos requieren de más de un tipo de aditivo y para esto se debe tener en cuenta la compatibilidad y movilidad. El aditivo no debe ser volátil en condiciones del proceso, no debe precipitarse o cristalizarse por envejecimiento; existen aditivos que actúan como agentes antibloqueo, agentes antiestáticos, aditivos antioxidantes, entre otros. El efecto que puede causar sobre la salud es amplio ya que los aditivos están presentes en productos de plástico para alimentos, productos farmacéuticos y/o hasta juguetería.(10)

Por ejemplo, el PVC (policloruro de vinilo) es muy sensible a la degradación térmica y a la foto degradación y sin la agregación de aditivos estabilizadores, antioxidantes y estabilizadores UV no sería útil.(11) El plastificante más usado en el procesado de los polímeros es el grupo de los ftalatos ya que poseen excelentes propiedades y existen una variedad de estos en el mercado.(12)(13)

En la Tabla 1, se muestra una lista de aditivos que acompañan a diferentes polímeros.

Tabla 1. Uso principal de metales pesados como aditivos en polímeros y sus efectos en la salud humana.(8)

Metal pesado	Aditivos	Tipo de polímeros	Efectos sobre la salud
Antimonio (Sb)	Retardantes de flama y biocidas	PVC	Cáncer de mama

Aluminio	Estabilizadores inorgánicos, retardantes de flama	PE, PET, PBT, PVC	Cáncer de mama
Zinc	Agente antideslizante, estabilizadores de calor, retardante de flama.	PVC, PE, PP	-
Bromo (Br)	Retardante de flama	PBT, PE, PS, PP	Apoptosis y genotoxicidad
Cadmio (Cd)	Estabilizadores de calor, estabilizadores UV y pigmentos inorgánicos	PVC	Cambios en el metabolismo del calcio, fosforo y hueso. Peroxidación lipídica y en la promoción de la carcinogénesis apoptosis celular, metilación del ADN.
Cobre (Cu)	biocida	-	Formación de especies reactivas de oxígeno: oxidación de la hebra del ADN.
Mercurio (Hg)	Biocida	poliuretano	mutágeno o carcinógeno; inducción del disruptor de la

			estructura molecular del ADN y daño cerebral
Titanio (Ti)	Estabilizadores UV y pigmentos inorgánicos	PVC	citotoxicidad en células epiteliales de colon y pulmón humano
Cobalto (Co)	Pigmentos inorgánicos	PET	Formación de especies reactivas de oxígeno, discapacidad neurológica, auditiva y visual; déficits cardiovasculares y endocrinos.
Cromo (Cr)	Pigmentos inorgánicos	PVC, PE, PP	Reacciones alérgicas, daño renal, hepático, respiratorio, neurológico grave.
Bario (Ba)	Pigmento inorgánico y estabilizadores UV	PVC	Cáncer de mama, enfermedad renal, desorden mental.

1.4 LOS FTALATOS

Son compuestos que se utilizan en la elaboración de plásticos dándole flexibilidad al material utilizado, ayudan a mejorar la ductilidad, poseen excelentes propiedades adhesivas por lo que son útiles en la industria química.(9)

Se encuentran en una infinidad de productos plásticos, productos de aseo, perfumes, ambientadores, pinturas, etc.(14) Principalmente puede haber ftalatos como DMP (dimetil ftalato), DEP (dietil ftalato) o DBP (dibutil ftalato).(14)

Durante los últimos años se ha detectado que la utilización de ftalatos en la industria cosmética se ve aumentada y entre los más usados con: DBP (ftalato de dibutilo), DMP (ftalato de dimetilo), DEP (ftalato de dietilo), y DEHP (ftalato de dietilhexilo), para el esmalte de uñas, cuidado del cabello y como solvente y fijador de perfumes respectivamente.(15)

Los ftalatos son líquidos claros de aspecto aceitoso, poco solubles en agua y con baja volatilidad. Por su forma química se utiliza como aditivo plastificante pero este compuesto tiene varias aplicaciones. Químicamente los ftalatos son ésteres o diésteres de ácido ftálico (ácido 1,2 bencenodicarboxílico), donde su estructura básica es el benceno dicarboxílico con dos cadenas laterales que podrían ser grupos alquilo, fenilo, bencilo, alcoxi o cicloalquilo, etc.(16)

Se conoce que la principal fuente de exposición a los ftalatos es a través de la ingesta en alimentos, pero existen otras fuentes como los cosméticos, suplementos nutricionales, material médico, medicamentos, etc.

1.4.1 Ftalatos en dispositivos médicos

Algunas personas se encuentran expuestas a niveles altos de ftalatos a través de ciertos procedimientos médicos. Por lo tanto, el uso especialmente en dispositivos médicos es de suma preocupación ya que se utilizan ftalatos en la producción de estos productos plásticos como son: equipo de micro gotero (volutrol), catéter umbilical, bolsa de sangre, tubo de infusión, bolsas de alimentación para nutrición enteral, sondas nasogástricas, bolsas de diálisis peritoneal, tubos utilizados en los procedimientos de bypass cardiopulmonar (CPB), tubos para la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), tubos usados durante la hemodiálisis, múltiples procedimientos en neonatos enfermos (alta exposición acumulativa), hemodiálisis en mujeres embarazadas o aun durante la lactancia, nutrición enteral en recién nacidos y adultos en condición de salud vulnerable.(17)

Actualmente los ftalatos se han visto involucrados en la elaboración de mascarillas lo cual es de gran preocupación ya que por la coyuntura actual el uso de mascarillas ha sido indispensable para evitar contagios y demás. Estudios realizados por el departamento de pediatría en la escuela de medicina de la universidad de new york, EEUU muestran como resultado el uso de ftalatos como plastificantes para la elaboración de mascarillas faciales.(16)

1.4.2 Biodegradación de los ftalatos

Los esteres de ftalatos son productos químicos muy utilizados en la industria por su propiedad plastificante, pero ésta también es considerada una amenaza para la población ya que químicamente no se une al polímero y esto ocasiona que ingresen a los suelos y por lo cual se acumulan e ingresan al organismo humano a través de la cadena alimenticia.(18)(19) En cuanto al metabolismo de los ftalatos, es rápida y se realiza en fases; en la primera se generan monoésteres por hidrólisis y en la segunda la oxidación de la cadena lateral del monoéster.(20) Por lo tanto, los metabolitos al conjugarse con el ácido glucurónico se excretan por la orina.(20) La longitud de la cadena es predominante para determinar la vía de metabolismo; por eso la de cadena corta se elimina mediante metabolitos primarios y la de cadena larga es por la vía oxidativa, eliminación por metabolitos secundarios.(20)

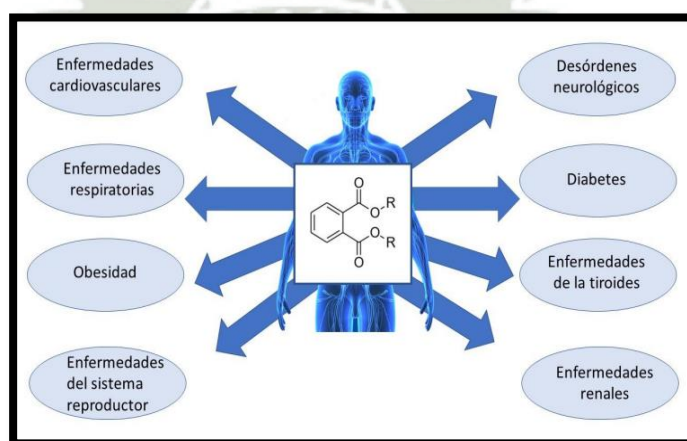


Figura Nro. 1 Impacto en la salud de la exposición a ftalatos
(21) *Figura tomada de J.Ramos (2015).

1.4.3 Toxicología de los ftalatos

La influencia de los ftalatos en la salud dependerá de la exposición de cada persona. Una persona expuesta a objetos que contienen ftalatos no va a sentir daño alguno en el momento, sin embargo, si se administraran microdosis de ftalatos estos se absorben a través de las mucosas y van directamente a la sangre.

Teniendo en cuenta que los ftalatos son plastificantes que pueden filtrarse, migrar o evaporarse en el medio ambiente, los seres humanos estamos expuestos a estos compuestos por diferentes vías como: vía oral (ingestión), respiratorio (inhalación) y dérmico (a través de la piel).(22)

Así mismo, está demostrado que los niños tienen mayor riesgo de contaminarse con estos compuestos por estar expuestos a los juguetes. El uso de dispositivos médicos o incluso la administración de medicamentos pueden ser de gran importancia en la exposición a los ftalatos ya que estos pueden contener dicho compuesto en su elaboración.(22)

1.4.4 Efectos adversos sobre la salud

Los ftalatos son plastificantes muy usados en industria, pero a su vez ésta es un contaminante ambiental y en exposición con el ser humano puede causar efectos anti-androgénicos o actuar como disruptor endocrino, lo cual perjudica el desarrollo del aparato reproductor masculino interfiriendo en el buen funcionamiento de las hormonas de 3 maneras: bloqueándolas, disminuyendo o aumentando su nivel o simplemente suplantando a las hormonas.(15)

Se menciona también que entre los ftalatos de menor peso molecular, el ftalato de diisononilo, produce algunos efectos menores en el desarrollo del tracto reproductivo masculino y entre los ftalatos de bajo peso molecular, el ftalato de dimetilo(DMP) y diisobutilo(DIBP), producen efectos adversos en el sistema reproductivo masculino, mientras que los ftalatos de transición como el ftalato de dibutilo(DBP) y el ftalato de di-2(etilhexilo) demostraron tener efectos sobre todo en el tracto reproductivo femenino.(1)

La exposición a sustancias químicas como los ftalatos que son disruptores endocrinos hace que el sistema desarrolle patologías como el cáncer, infertilidad, aborto espontáneo, interfieren en la calidad del líquido seminal. y causan malformaciones genitales como son: criptorquidia e hipospadias (23).

Según estudios realizados el porcentaje de riesgo entre las mujeres expuestas a disruptores endocrinos y las mujeres no expuestas a estas sustancias químicas es (50,3% frente a 38,6%) aborto espontaneo, (53,3% frente a 38,6%) parto prematuro (33,3% frente a 15,5%) infertilidad.(24)

Los disruptores endocrinos potenciales se encuentran en materiales de uso cotidiano como las botellas plásticas, latas de alimentos, dispositivos médicos, cosméticos, juguetes, medicamentos, pesticidas, alimentos, etc. y al interferir con el sistema endocrino del cuerpo, éstas producen efectos desfavorables en el ser humano a nivel del sistema inmunológico, reproductivo y neurológico.(24)

Se conoce también que la exposición a ftalatos podría aumentar el riesgo a dislipidemias significativamente.(18)

Uno de los acontecimientos más importantes es la influencia en el desarrollo neurológico en los niños la exposición prenatal a ciertos ftalatos guarda relación con la disminución del desarrollo cognitivo del niño menor de 3 años.(25)

1.5 TIPOS DE FTALATOS

1.5.1 DMP (ftalato de dimetilo)

Es una sustancia aceitosa incolora sin olor (o cristales de color amarillo pálido), insoluble en agua, soluble en solventes orgánicos como el éter, cetona, alcohol y los hidrocarburos clorados.(26) Este compuesto es empleado como fijador en la preparación de muestras histológicas ya que ayudan a mantener la estructura y forma de los elementos que lo conforman. Es utilizado también como repelente antimosquitos y la fabricación de lacas, plásticos, gafas de seguridad, pesticidas, vidrios de seguridad, etc.

Se absorbe a través de la piel, el tracto intestinal, la cavidad peritoneal y los pulmones. Su exposición en los seres humanos puede causar irritación en la piel, la

inhalación irrita la nariz, la ingesta causa irritación del estómago, mareos o hasta la pérdida de conocimiento(26).

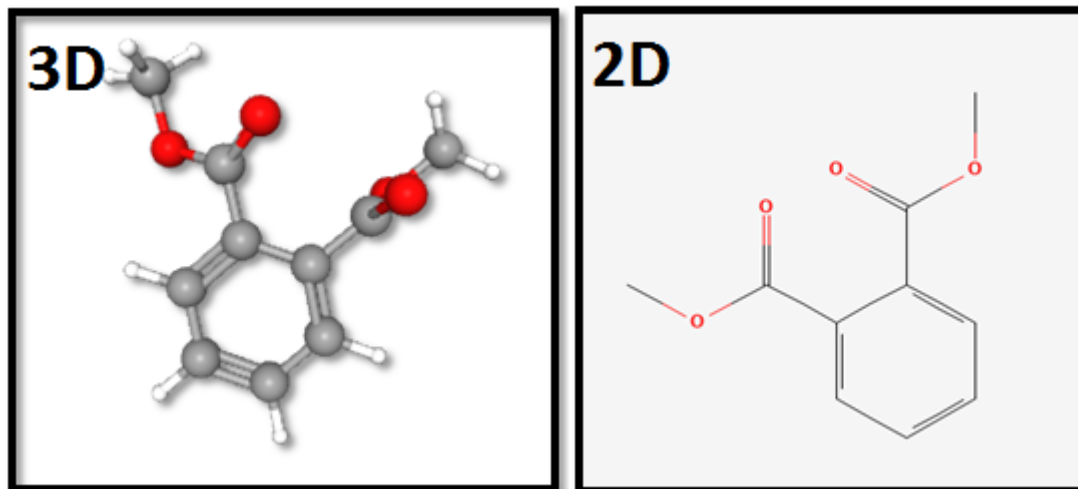


Figura Nro 2. Estructura ftalato de dimetil (26) *Figura tomada de Pubchem. Se adjunta el link: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethyl-phthalate>

Descripción química

- Nombre IUPAC: dimetilbeneno-1,2-diarboxilato
- Formula molecular: C₁₀H₁₀O₄
- Peso molecular: 194.18
- Masa: 194.05790880

Tabla 2: Resumen de las propiedades fisicoquímicas ftalato de dimetil (26).

PROPIEDAD	VALOR
Estado físico	Sustancia aceitosa incolora sin olor (color amarillo pálido)
Punto de fusión	6°C
Punto de ebullición	284°C
Densidad relativa	1.19 g/cm ³

Solubilidad en agua

A g/100ml a 20°C 0.43

Punto de inflamación

146.0°C

1.5.2 (DEP) Ftalato de dietilo

Es un líquido color amarillo de olor ligero, oleoso que desprende un olor aromático y un sabor desagradable(26). Se utiliza para hacer plásticos más flexibles en juguetes, envases, material de aseo personal, incluso autopartes, cosméticos, insecticidas y medicamentos como la aspirina.

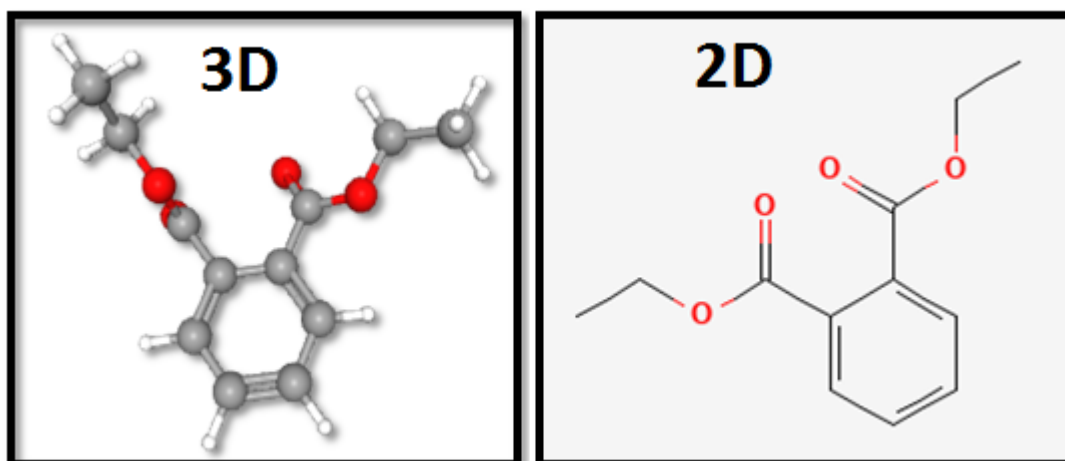


Figura Nro 3. Estructura de ftalato de dietil (26). *Figura tomada de pubchem. Se adjunta el link: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diethyl-phthalate>

Descripción Química:

- Puede liberarse fácilmente del producto terminado ya que no forma parte del polímero que compone el plástico.
- El ftalato de dietilo es el éster dietílico del ácido benceno1,2- dicarboxílico que tiene un papel como agente teratogénico y plastificante.

Tabla 3: Resumen de las propiedades fisicoquímicas ftalato de dietil

PROPIEDAD	VALOR
Estado físico	Líquido transparente sin olor, ni color significativo e insoluble en agua.
Punto de fusión	-67 -44°C
Punto de ebullición	295°C
Densidad relativa	1.1
Solubilidad en agua	ninguna
Punto de inflamación	117°C

1.5.3 (DBP) Ftalato de dibutilo

El ftalato de N-butilo es muy peligroso por su fácil interacción con el medio ambiente ya que fácilmente puede penetrar en el suelo y contaminar las aguas. El ftalato de dibutilo es un compuesto incorporado en plásticos (PVC) de esta manera aumentar la flexibilidad y suavidad. Por ejemplo, en tazones, cortinas de baño, impermeables, envoltura de alimentos, baldosas de pisos.

Actualmente como plastificante se encuentra en solvente para tintes, insecticidas, pesticidas, fijador de fragancias, agente antiespumante, en repelente de insectos, productos para el cuidado de la limpieza, revestimiento para el suelo, productos de cuidado personal, suministro de laboratorio, productos de tina, tóner y colorantes, adhesivos y selladores, etc.

El ftalato de dibutilo es super peligroso ya que se encuentra clasificada como muy tóxica y puede dañar al feto durante el embarazo, daña la fertilidad y produce

toxicidad en la reproducción;(27) es considerado un disruptor endocrino ya que ésta altera las funciones del sistema endocrino causando así irregularidades en la fertilidad, daña al feto (malformaciones como paladar hendido, deformación de vértebras cervicales, costillas y vertebras torácicas), inclusive cáncer (mama, próstata, ovario, testículo).(14)

Implica una alteración en la interacción entre las células germinales y las células de Sertoli y esta interacción es necesarias para la diferenciación de las células germinales masculinas y su progresión para luego liberar espermatozoides maduros, es decir espermatogénesis retardada, alteración en gónadas masculinas (criptorquidia, hipospadias, etc.).(14)

Los efectos tóxicos que se observan son básicamente toxicidad reproductiva masculina correspondiente con el estrés oxidativo. En roedores se observó una disminución en la calidad y el conteo de espermatozoides.(14)

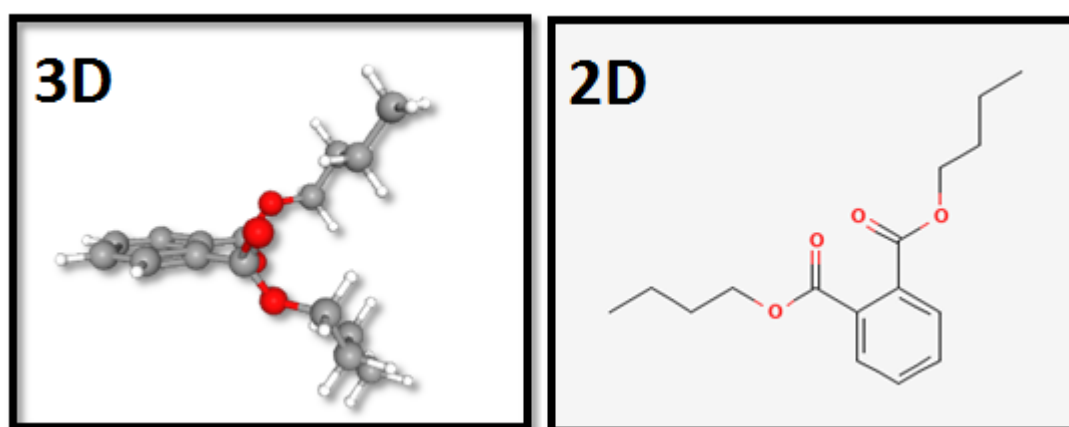


Figura Nro 4. Estructura de ftalato de dibutilo(26) *Figura tomada de Pubchem. Se adjunta el link:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dibutyl-phthalate>

Propiedades químicas:

- Nombre IUPAC: dbutilbenceno-1,2-dicarboxilato
- Formula molecular: C₁₆H₂₂O₄
- Peso molecular: 278.34

Tabla 4: Resumen de las propiedades fisicoquímicas ftalato de dibutilo

PROPIEDAD	VALOR
Estado físico	Líquido incoloro aceitoso y de olor característico, insoluble en agua y soluble en solventes orgánicos.
Punto de fusión	-35 °C
Punto de ebullición	340 °C
Densidad relativa	1.05
Solubilidad en agua	A 20°C es 11.2mg/L
Punto de inflamación	157

1.6 Bioinformática

La bioinformática permite realizar experimentos de modelación virtual de átomos, moléculas, macromoléculas, células, órganos y organismos; esto con el objetivo de extender alcances en la investigación y proporcionar mejores resultados con restricción de materiales, económicas, de trabajo, temporales y ética en el laboratorio.(28) La bioinformática nos ayuda a resolver problemas relacionados con la biomedicina, bioquímica, biología molecular y biotecnología, ya que concentra sus esfuerzos en el desarrollo de métodos de modelación, procesamiento y simulación de datos biológicos complejos soportados por herramientas dinámicas de alta potencia. (29)

El objetivo principal de este campo es crear modelos en computadora que apliquen principios físicos, químicos y biológicos para simular y reproducir la conducta de moléculas y procesos biológicos de naturaleza experimental, esto ofrece acelerar el ritmo y la eficiencia en los nuevos descubrimientos científicos. Los métodos de biología computacional permiten a los científicos llevar a cabo experimentos *in silico* evitando así el uso de laboratorios. Dentro de los métodos bioinformáticos se encuentran; el análisis de bases de datos, modelamiento molecular, análisis secuencias, descubrimiento de nuevos fármacos, entre otros.

1.6.1 Bases de Datos

La base de datos biológico generalmente está asociada con un software computarizado diseñado, algunas de esas bases son NCBI (National center for Biotechnology Information) la cual promueve la ciencia y la salud al brindar acceso a información médica. Otra base de datos interesante es la RCSB PDB (Protein Data Bank), la cual permite obtener avances en la ciencia a través de estructuras 3D con herramientas para la exploración, visualización y análisis. Por otro lado, se encuentra la base de datos Swiss-prot, la cual proporciona secuencias de proteínas con alto nivel de integración con otras bases de dato.

1.6.2 Modelamiento Molecular

Los estudios de modelamiento molecular permiten analizar una gran variedad de metodos computacionales y teóricos enfocados en la estructura molecular, iones y demás partículas.(30) El modelado molecular nos proporciona un enfoque diferente sobre el mecanismo de las interacciones de la superficie ion- mineral a nivel atómico. La dinámica molecular, monte-Carlo y la optimización geométrica son las técnicas de simulación más utilizadas. En estos métodos, las estructuras de equilibrio de las especies absorbidas y sus energías se derivan sobre la base de cálculos de energía de interacción interatómica de acuerdo con las leyes de la mecánica.(31)

1.6.3 Descubrimiento de nuevos fármacos

Los métodos computacionales tienen aportes significativos en el desarrollo de nuevos fármacos ya que es un proceso complejo, por ello es necesario la unión de esfuerzos de diferentes disciplinas científicas para descubrir y desarrollar fármacos con efectos clínicos beneficiosos y con menos efectos secundarios, el método *in silico* permite codificar con mayor precisión los modelos teóricos y además tienen capacidad de procesar grandes cantidades de información. Además, los modelos *in silico* contribuyen en el entendimiento del comportamiento de los principios activos de los medicamentos. DIFAC es el diseño de fármacos asistido por computadora

que busca diseñar nuevas estructuras con efecto biológico en categoría terapéutica deseada, áreas de la investigación como quimio informática, bioinformática, modelado molecular y visualización de datos.(32)



CAPÍTULO II



2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 LUGAR DE EJECUCIÓN

Laboratorio del grupo *Computational Biology and Chemistry Research Group* de la Universidad Católica de Santa María. Campus Central, Urb. San José s/n Umacollo, Arequipa – Perú

2.2 MATERIALES

2.2.1 Hardware

- **Ordenador portátil.** Intel(R) Core (TM) i3-3110M de 2.40 GHz, con 4 GB de memoria RAM, con un disco duro de 500 GB, 01 Tarjeta Aceleradora de Video Intel HD Graphics 4000.
- **Estación de Trabajo.** Procesador: Intel® Core™ i9-10850k CPU @ 3.60GHz x 20 de 64 GB de memoria RAM y dos tarjetas Gráficas NVIDIA GeForce RTX 3070 integradas.
- **Servidor IQTC de Universitat de Barcelona - España**

2.2.2. Softwares

- **GROMACS (Groningen Machine for Chemical Simulations):** es un programa de código abierto muy utilizado en química computacional, utilizado principalmente para las simulaciones de dinámica molecular para el estudio de sistemas biológicos. Así mismo, este proporciona un amplio conjunto de tipos de cálculo, herramientas de preparación y análisis(33). Este servidor se encuentra en el siguiente enlace: <https://www.gromacs.org/>
- **APBS (Adaptive Poisson-Boltzmann Solver):** Fue diseñado para evaluar de manera eficiente las propiedades electrostáticas para tales simulaciones para una amplia gama de escalas de

longitud para permitir la investigación de moléculas con decenas a millones de átomo. Es un paquete de software para la solución numérica de la ecuación de Poisson-Boltzmann (PBE), uno de los modelos continuos más populares para describir interacciones electrostáticas entre solutos moleculares en medios acuosos salados (34) Este servidor se encuentra en el siguiente enlace:

<https://server.poissonboltzmann.org/>

- **VMD (Visual Molecular Dynamics):** programa de visualización molecular potente y rico en funciones que puede usar gráficos de visualización en 3-D y scripts integrados, configurar animaciones y analizar sistemas biomoleculares a gran escala. Es una herramienta ideal para visualizar los resultados producidos por el módulo pmemd del paquete de software AMBER. Sin embargo, su uso no es intuitivo en otros lugares. Por lo tanto, el propósito de diseñar este tutorial es presentar brevemente cómo visualizar y manipular la trayectoria generada a partir de la simulación AMBER. (35) Este servidor se encuentra en el siguiente enlace:
<https://www.edu/Development/cgi>
- **Chimera UCSF:** es un programa altamente extensible para la visualización interactiva y el análisis de estructuras moleculares y datos relacionados, incluidos mapas de densidad, ensamblajes supramoleculares, resultado de acoplamiento, ensamblajes conformacionales, trayectorias y alineaciones de secuencia. Se puede generar imágenes y animaciones de alta calidad. Este servidor se encuentra en el siguiente enlace:
<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/tutorials.html>

2.2.3 Servidores

- **Charmm-gui (Chemistry at Harvard macromolecular mechanics):**

Sirve para la construcción de sistemas complejos(membranas) asimismo prepara las entradas para simulaciones moleculares (36). Este servidor se encuentra en el siguiente enlace: <https://www.charmm-gui.org/>

- **NCBI (National Center of Biotechnology Information):** Este es el centro nacional para la información biotecnológica, que promueve la ciencia al brindar acceso a información biomédica y genómica. Es una base de datos de información de datos biológicos, permite el uso de herramientas de software para analizar datos moleculares y genómico e investigación en biología computacional (37). Servidor encontrado bajo el siguiente enlace <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.>
- **PDB (Protein Data Bank):** Es una base de datos para estructuras tridimensionales de grandes moléculas biológicas, como proteínas y ácidos nucleicos(38). Este servidor se encuentra en el siguiente enlace <https://www.rcsb.org.>
- **ADMETLAB:** Es un servidor que permite analizar las propiedades farmacocinéticas de compuestos moleculares como la absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad(39). Este servidor se encuentra en el siguiente enlace <https://admetmesh.scbdd.com/>

3. MÉTODOS

3.1 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS MOLECULARES

Esta etapa comprende el análisis de diferente compuesto de ftalatos reportados en la literatura y su importancia en nuestro país. Teniendo en cuenta la literatura y la base de datos del Pubchem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), se diseñó en el programa computacional Avogadro la estructura 3D de cada uno de los ftalatos. Cada compuesto molecular fue preparado para generar las topologías en el servidor ACPYPE disponible en el siguiente enlace <https://www.bio2byte.be/acpype/>. Los modelos de estudio fueron ingresados en el formato de *.pdb, este servidor nos permitió obtener información en el campo de fuerza Amber para cada compuesto.

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubChem About Posts Submit Contact Search PubChem

COMPOUND SUMMARY

Diethyl phthalate

PubChem CID 6781

Structure

2D 3D

Find Similar Structures

Chemical Safety

Irritant

Cite Download

CONTENTS

- Title and Summary
- 1 Structures
- 2 Names and Identifiers
- 3 Chemical and Physical Properties
- 4 Spectral Information
- 5 Related Records
- 6 Chemical Vendors
- 7 Food Additives and Ingredients
- 8 Pharmacology and Biochemistry
- 9 Use and Manufacturing
- 10 Identification

Figura Nro 5. Interfaz de la base de datos Pubchem. *Figura tomada de Pubchem. Adjunto el link:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/481107087>.

b₂B ACPYPE Server

Welcome 'nin_mari_bel7778' [Logout]

Menu

- Home
- Submit
- Status

Upload a file with coordinates

A file in PDB or MOL2 format. Max size is 1 Mb.

Molecule Project

Molecule file Sin archivos seleccionados
Required: Select a PDB, MDL or MOL2 file.

Charge method Optional: Select a charge method.

Net charge Optional: Enter an Integer, if 'auto' ACPYPE will try to guess.

Atom type Optional: Select atom type.

Submit

ACPYPE Server Team 2022

Figura Nro 6. Ventana principal del ACPYPE server. *Figura tomada de servidor Acypye server. Adjunto el link: <https://www.bio2byte.be/acypye/>

Posteriormente se prepararon cuatro concentraciones de 1, 15, 30 y 50 unidades de los 3 diferentes ftalatos considerados en este estudio.

3.2 DISEÑO DE UNA MEMBRANA BIOLÓGICA

Para el diseño de la membrana biológica se utilizó el servidor Charmm-gui y se utilizó la herramienta de diseño de membrana biológica, para ello se tomó en cuenta los siguientes pasos:

3.2.1 Lectura de coordenadas

Donde se cargó los documentos en formato *.pdb de las diferentes concentraciones y se generaron las topologías y los parámetros en el campo de fuerza de Amber.

3.2.2 Orientación de la molécula

El siguiente paso fue ubicar las moléculas en la caja de simulación. Para lo cual se determinó la orientación en XYZ, tal y como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Tabla de la orientación de los ftalatos en la membrana biológica. Las columnas X, Y, y Z indican la orientación espacial.

Componente	Concentración	X	Y	Z
Dimetil ftalato	1	0	90	-20

	15	0	90	-25
	30	0	90	-30
	50	0	90	-40
	1	0	90	-15
Dietil ftalato	15	0	90	-25
	30	0	90	-30
	50	0	90	-45
	1	0	90	-25
Dibutil ftalato	15	0	90	-35
	30	0	90	-40
	50	0	90	-45

3.2.3 Diseño de la membrana biológica

Se consideró el modelo de lípido DPPC (estructura de un DPPC mostrado en la Figura (7)), se usaron 228 unidades en la parte superior e inferior y completando un tamaño de caja de 6 x 6 x 5. Finalmente, los compuestos de las diferentes concentraciones de ftalatos fueron incluidas en el sistema de la membrana, obteniendo un total 12 sistemas de estudio.

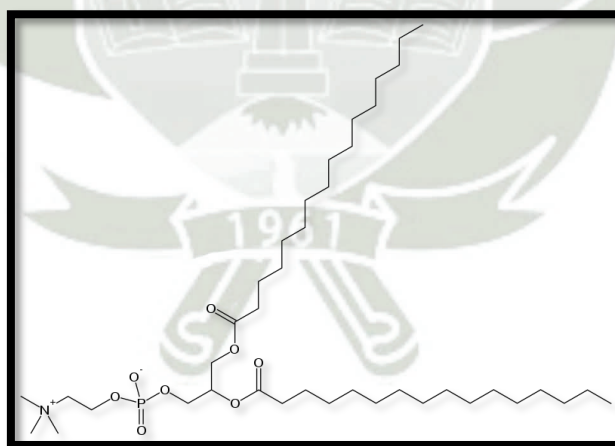


Figura Nro 7. Imagen de un monómero de DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina).
*Figura tomada de Google.

3.3 SIMULACIÓN DE DINÁMICA MOLECULAR

Los sistemas previamente preparados en Charmm-gui fueron posteriormente usados en el simulador de dinámica molecular Gromacs v. 2021. Estos sistemas fueron colocados en una caja cúbica usando el comando “gmx editconf”, las dimensiones que se establecieron con el comando “-box”, el cual nos ayudó a establecer las longitudes vectoriales de la caja, donde se estimó un tamaño de 6 x 6 x 5 y posteriormente el comando -c nos permitió centrar los sistemas en la caja, la línea de comando utilizado en este paso fue el siguiente:

```
gmx editconf -f dim.pdb -o dim-01.gro -box 6 6 5 -c
```

El comando **gmx editconf** permitió trabajar en el archivo de entrada *.pdb y así poder obtener en archivo salida de formato *.gro en el cual se incluye el tamaño de la caja seleccionada.

Luego de crear la caja se solvató cada sistema con moléculas de agua. En este estudio se eligió el modelo de agua TIP3P. Para ello se utilizó el comando “gmx solvate” y se ejecutó bajo la siguiente línea de orden:

```
gmx solvate -f dim-01.gro -cs TIP3P.gro -o dim-01-solvate.gro -p topol.top
```

Los sistemas solvatados pasaron a la etapa de simulación molecular en tres etapas:

3.3.1 Minimización de las energías

Se usó en la línea de comandos la opción “gmx grompp”, con el cual se crearon los archivos de salida *.tpr, el cual contiene la información de los parámetros de minimización. El archivo de minimización usado se encuentra en el Anexo 1 y la línea de comando fue la siguiente:

```
gmx grompp -f min.mdp -c dim-01-solvate.gro -p topol.top -o min.tpr -r  
dim-01-solvate.gro -maxwarn 1
```

```
gmx mdrun -nice 0 -v -deffnm min
```

3.3.2 Dinámica del equilibrio

Se usó el colectivo canónico NVT (número de moléculas, volumen y temperatura constante). Se consideró una temperatura de 323 K. El algoritmo del termostato fue Berensen y el tiempo de simulación fue de 10 ns. El archivo de dinámica del equilibrio usado se encuentra en el Anexo 2.

```
gmx grompp -f nvt.mdp -c min.gro -p topol.top -o nvt.tpr -r min.gro -  
maxwarn 1
```

```
gmx mdrun -nice 0 -v -deffnm nvt
```

3.3.3 Producción de la simulación de dinámica molecular

Se usó el colectivo canónico NPT (número de moléculas, presión y temperatura constante), el termostato fue Berendsen a una temperatura de 309.15 K (36.5 C) y el barostato fue Berendsen con una presión de referencia de 1 bar. Las pruebas de simulación se dieron en 10 ns, 50 ns, y 100 ns.

```
gmx grompp -f npt.mdp -c nvt.gro -p topol.top -o npt.tpr -r nvt.gro -  
maxwarn 1
```

```
gmx mdrun -nice 0 -v -deffnm npt
```

3.4 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las propiedades ADMET de cada compuesto se analizaron con el servidor admetlab (<https://admetmesh.scbdd.com/>). Los resultados de las simulaciones de dinámica molecular fueron evaluados con las herramientas de Gromacs v. 2021, donde los diagramas de evolución en el tiempo fueron

analizados por el diagrama de RMSD (root-mean-square deviation), RG (radio de giro), densidad y distancia de poros. Los diagramas de los diferentes análisis fueron obtenidos y visualizados con gnuplot. Finalmente, las visualizaciones gráficas se hicieron en los programas Chimera UCSF y VMD (Visual Molecular Dynamics).



CAPÍTULO IV

4 RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 Descripción de los ftalatos

Los ftalatos son una familia derivados del benceno que se forman por esterificación del ácido ftálico (ácido 1,2- benzodicarboxílico) con diferentes alcoholes (éster de ácido ftálico). Estos son usados como agentes plastificantes y se incorporan a una amplia variedad de bienes de consumo, que luego de ser ingeridos pueden exhibir efectos estrogénicos o anti androgénicos y/o actuar como disruptor endocrino ya que como agente exógeno interfieren con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo y eliminación de hormonas naturales que están presentes en el organismo. La principal vía de exposición a ftalatos es directamente por el consumo de productos que contengan estas sustancias químicas, la aspiración de aire contaminado con ftalatos también es otro mecanismo de exposición, que en pequeñas cantidades entra en contacto con el cuerpo humano, también se puede introducir directamente a la sangre por medio del contacto directo con medicamentos o dispositivos médicos plásticos.

En este trabajo de investigación se analizaron tres diferentes ftalatos. La Figura 8 nos muestra una representación en 3D, donde en la parte superior se muestran cada uno de los ftalatos y en la parte inferior 50 monómeros de ftalatos ubicados en una caja cúbica en un tiempo inicial cero.

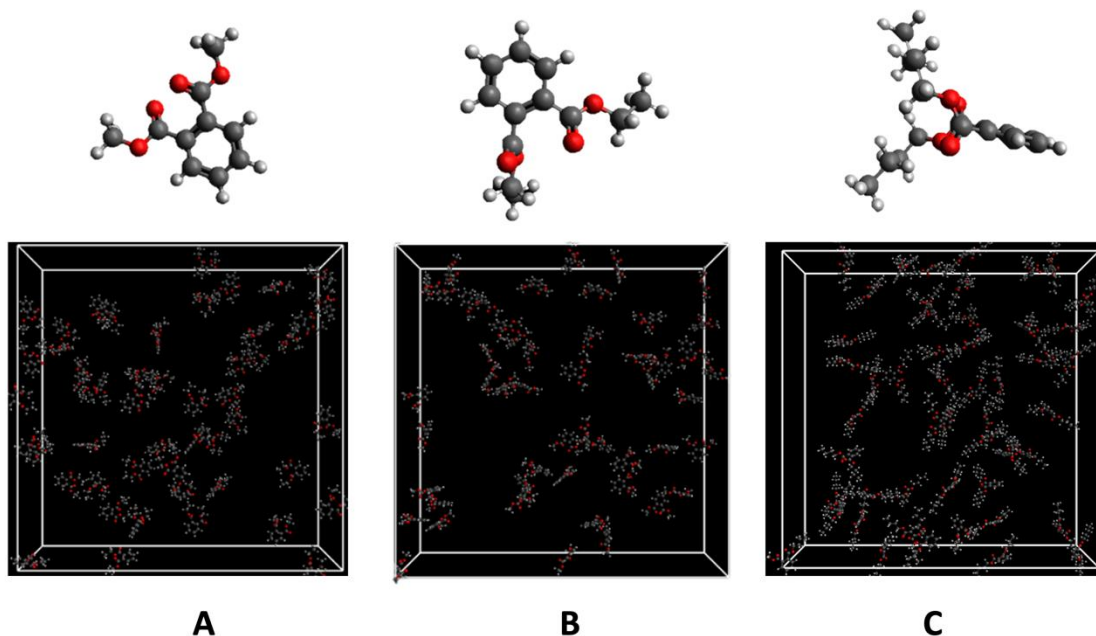


Figura Nro 8. Representación 3D de los ftalatos. A. Dietil ftalato. B. Dimetil ftalato. C. Dibutil ftalato. *Figura tomada servidor Charmm-gui

4.2 Análisis de las propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET)

Para comprender otras características de los ftalatos fue necesario analizar las propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET). En la Tabla 6 se presentan las diversas propiedades ADMET obtenidas del servidor admetSAR 2.0. En cuanto a la absorción, se observa que el dimetil ftalato y dietil ftalato no atraviesan la barrera hematoencefálica (BBB), mientras que el dibutil ftalato si lo atraviesa (BBB+), la absorción intestinal humana (HIA+) nos indica que, si existe absorción en los tres compuestos, pero en mayor porcentaje el dibutil ftalato.

En cuanto al metabolismo, los sustratos e inhibidores de CYP (1A 2, AC9, 2C19, AD6, 3A4), se consideran como no inhibidores con una puntuación menor a 1. El CYP3A4 es una de las enzimas implicadas en la actividad metabólica con un 30% y 70% realizada en el intestino. CYP2C19 y CYP2D6 parte de la familia del citocromo P450 del cuerpo, es la responsable de descomponer varios medicamentos. El

CYP1A2 encargada también del metabolismo de fármacos y síntesis de colesterol, esteroides y lípidos.

En cuanto a la biodegradación, este es el principal proceso de disipación ambiental el cual se obtuvo como resultado que NO son biodegradables.

Por otro lado, la toxicidad de ciertos productos químicos está relacionada con muchas enfermedades humanas agudas y crónicas como la mutagenicidad o carcinogenicidad y efectos reproductivos

Tabla 6. Propiedades absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) de los ftalatos.

PubChem CID	8554	6781	6781	
Nombre compuesto	Dimetil ftalato	Dietil ftalato	Dibutil ftalato	
Fórmula	C10H10O4	C12H14O4	C16H22O4	
Peso molecular	194.18	222.24	278.15	
Absorción y distribución	BBB (+/-)	0.6	0.9854	
		(BBB+)	(BBB+)	
	HIA+	0.6142	0.6142	
		(50.22%)	(61.42%)	
		0.9897 (+)	(69.82%)	
	Solubilidad acuosa (log S)	-2.060	-2.084	-4.883
Metabolismo	Inhibidor CYP1A2	0.7167	0.5000	0.5000
		No-Inhibidor	No-Inhibidor	No-Inhibidor
	Inhibidor CYP2C19	0.9118	0.7034	0.7034
		No-Inhibidor	No-Inhibidor	No-Inhibidor
	Inhibidor CYP2C9	0.9469	0.7056	0.7056
		No-Inhibidor	No-Inhibidor	No-Inhibidor
	Inhibidor CYP2D6	0.9619	0.8429	0.8947
		No-Inhibidor	No-Inhibidor	No-Inhibidor
	Inhibidor	0.9692	0.9429	0.9087

		CYP3A4	No-Inhibidor	No-Inhibidor	No-Inhibidor
Excreción			0.9750	0.8250	0.7250
	Biodegradación	No biodegradable	No biodegradable	No biodegradable	No biodegradable
	Mutagénesis de AMES	0,8300	0,8900	0,9800	No tóxico Ames
		No tóxico Ames	No tóxico Ames	No tóxico Ames	
	Corrosión ocular (Si/ No)	No	No	No	
Toxicidad	Inhibición de hERG2	0.6048	0.7865	0.6048	
		No	No	No	
		0.9857	0.6602	0.6223	
	Carcinogenicidad	No cancerígeno	No cancerígeno	No cancerígeno	
		0.524	0.292	1.107	
	T. pyriformis	pIGC50 (ug/L)	pIGC50 (ug/L)	pIGC50 (ug/L)	

4.3 Análisis de la simulación de dinámica molecular

El resultado de la estabilidad estructural de los ftalatos fue evaluado por el análisis de RMSD (Desviación media cuadrática), radio de giro, y análisis de la densidad. El RMSD es una variable estadística que mide las posiciones atómicas, es decir la medida de la distancia promedio que existe entre los átomos y esto se usa como una medida cuantitativa de similitud entre dos o más estructuras de átomos, cuanto menor sea el RMSD mejor será el modelo en comparación con la estructura objetivo. En general nuestros resultados mostraron una alta fluctuación en la zona solvatada y a medida que los ftalatos ingresaron en las membranas el RMSD se fue haciendo más corto, en la Tabla 7 se observa los valores de RMSD.

Tabla 7. Valores del promedio y desviación del RMSD. Resultados obtenidos del conjunto de ftalatos durante una trayectoria de 100 ns, donde el valor para los compuestos con una sola unidad muestra el menor valor.

Compuesto	Cantidad de monómeros	RMSD
Dimetil ftalato	1	001068± 0.0308
Dimetil ftalato	15	3.9864 ± 0.6189
Dimetil ftalato	30	4.6758 ± 0.6022
Dimetil ftalato	50	5.1658 ± 05862
Dietil ftalato	1	0.1365 ± 0.0293
Dietil ftalato	15	4.1304 ± 0.7743
Dietil ftalato	30	4.2895 ± 1.0289
Dietil ftalato	50	4.3482 ± 0.5191
Dibutil ftalato	1	0.2345 ± 0.0441
Dibutil ftalato	15	2.5312 ± 0.5773
Dibutil ftalato	30	3.6765 ± 0.8625
Dibutil ftalato	50	3.8736 ± 0.5410

Los resultados del radio de giro nos ayudaron a evaluar la formación de grupos mayores de compuestos. El radio de giro se define como la distancia cuadrática media de cada átomo de la proteína a su centro de masa. La medición de radio de giro nos proporcionó información sobre la aglomeración y/o dispersión de los compuestos de ftalatos con respecto a la membrana. En la Tabla 8 se observan los valores de radio de giro, en donde los menores valores se aprecian para los sistemas con un solo tipo de ftalato. Por otro lado, en el caso de los sistemas con más de un monómero se observa un radio de giro mayor a 2 nm, así mismo el mayor radio de giro se observa en dimetil ftalato, le sigue el dibutil ftalato y finalmente el dietil ftalato.

Tabla 8. Valores del promedio y desviación del radio de giro. Resultados obtenidos del conjunto de ftalatos durante una trayectoria de 100 ns, donde el valor para los compuestos con una sola unidad muestra el menor valor de radio de giro.

Compuesto	Cantidad de monómeros	Radio de giro (nm)
Dimetil ftalato	1	0.2627 ± 0.0052
Dimetil ftalato	15	4.3132 ± 0.6105
Dimetil ftalato	30	4.7071 ± 0.4912
Dimetil ftalato	50	4.6227 ± 0.4862
Dietil ftalato	1	0.2935 ± 0.0107
Dietil ftalato	15	4.3864 ± 0.7962
Dietil ftalato	30	4.2861 ± 1.0715
Dietil ftalato	50	3.4562 ± 0.7349
Dibutil ftalato	1	0.3540 ± 0.0177
Dibutil ftalato	15	2.1060 ± 0.7767
Dibutil ftalato	30	3.6216 ± 0.8774
Dibutil ftalato	50	3.3024 ± 0.9313

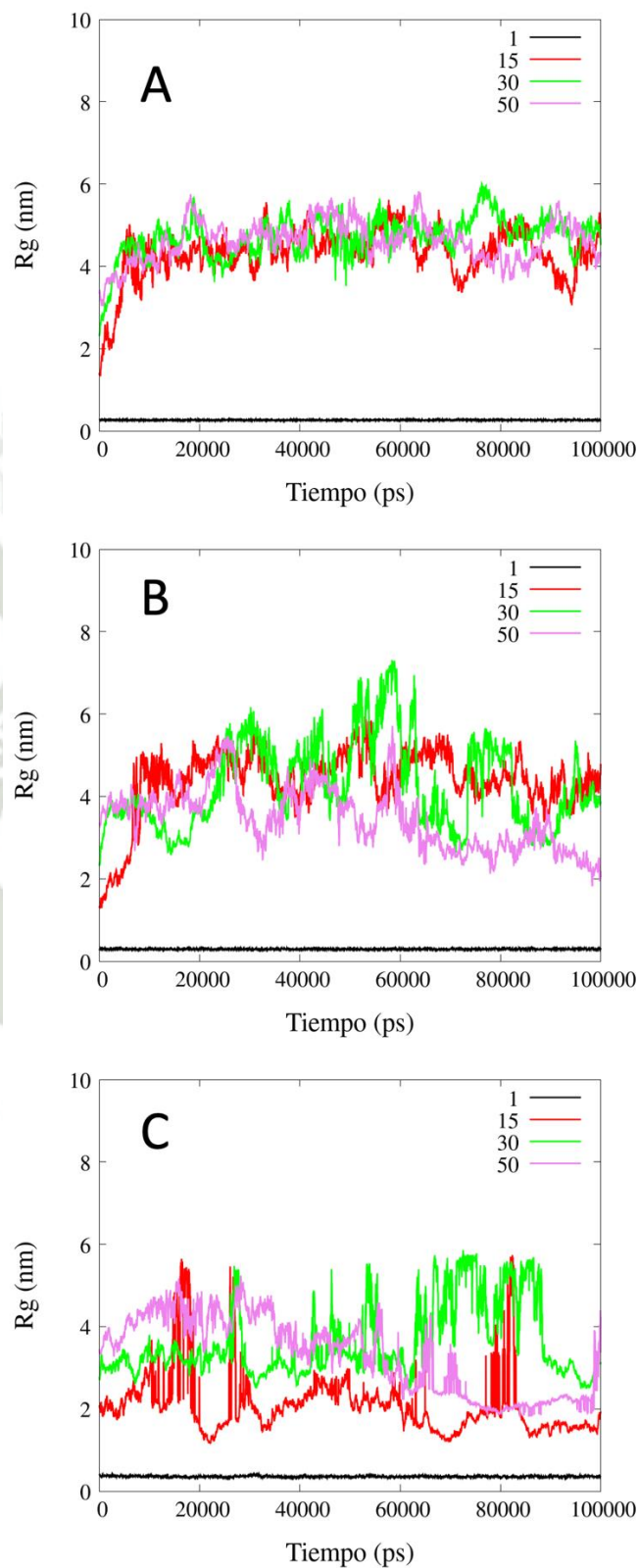


Figura Nro 9. Representación del radio de giro durante los tiempos de simulación. A. Radio de giro del dimetilftalato a 1,15,30, y 50. B. de radio de giro del dietilftalato 1,15,30, y 50. C. Radio de radio de giro de dibutilftalato 1,15,30, y 50. *Figura de elaboración propia

En la Figura 9 observamos el valor de radio de giro de dimetil ftalato, dietil ftalato y dibutil ftalato a las 4 condiciones de concentraciones (1, 15, 30 y 50 monómeros). En general, se observa que el sistema con un monómero es representado con una línea de color negro, en esta se observa una similar tendencia en los diferentes ftalatos. Para el caso del dimetil ftalato, dietil ftalato, y dibutil ftalato se tienen valores promedio de 0.2627 nm, 0.2935 nm, y 0.3540 nm. Donde el que mayor compactación con respecto de su centro de masa es el dibutil ftalato, esto debido a que dentro de los tres tipos de ftalatos es el que tiene una cadena lateral más grande que el dimetil ftalato y dietilftalato.

Los resultados de los diferentes diagramas con respecto a las concentraciones de 15, 30 y 50 monómeros, nos indica que existe una baja compacidad (valor promedio de radio de giro por encima de 4 nm) con respecto al análisis de un solo monómero. Esto se debe a que en el caso de los sistemas con más monómeros el análisis se hace en base al grupo de monómeros presentes. Así mismo este nos ayuda a comprender que a los monómeros les cuesta encontrar el equilibrio en un tiempo inicial, pero a medida que estos se van agrupando los sistemas logran incrementar su compacidad.

Adicionalmente, se analizó el radio de giro de los agregados. La Figura 10 presenta la evolución en el tiempo de cómo se fueron agregando un conjunto de ftalatos. Para esto se consideró fijar únicamente los sistemas con 50 unidades de ftalatos y especificar los ftalatos que formaron parte del agregado.

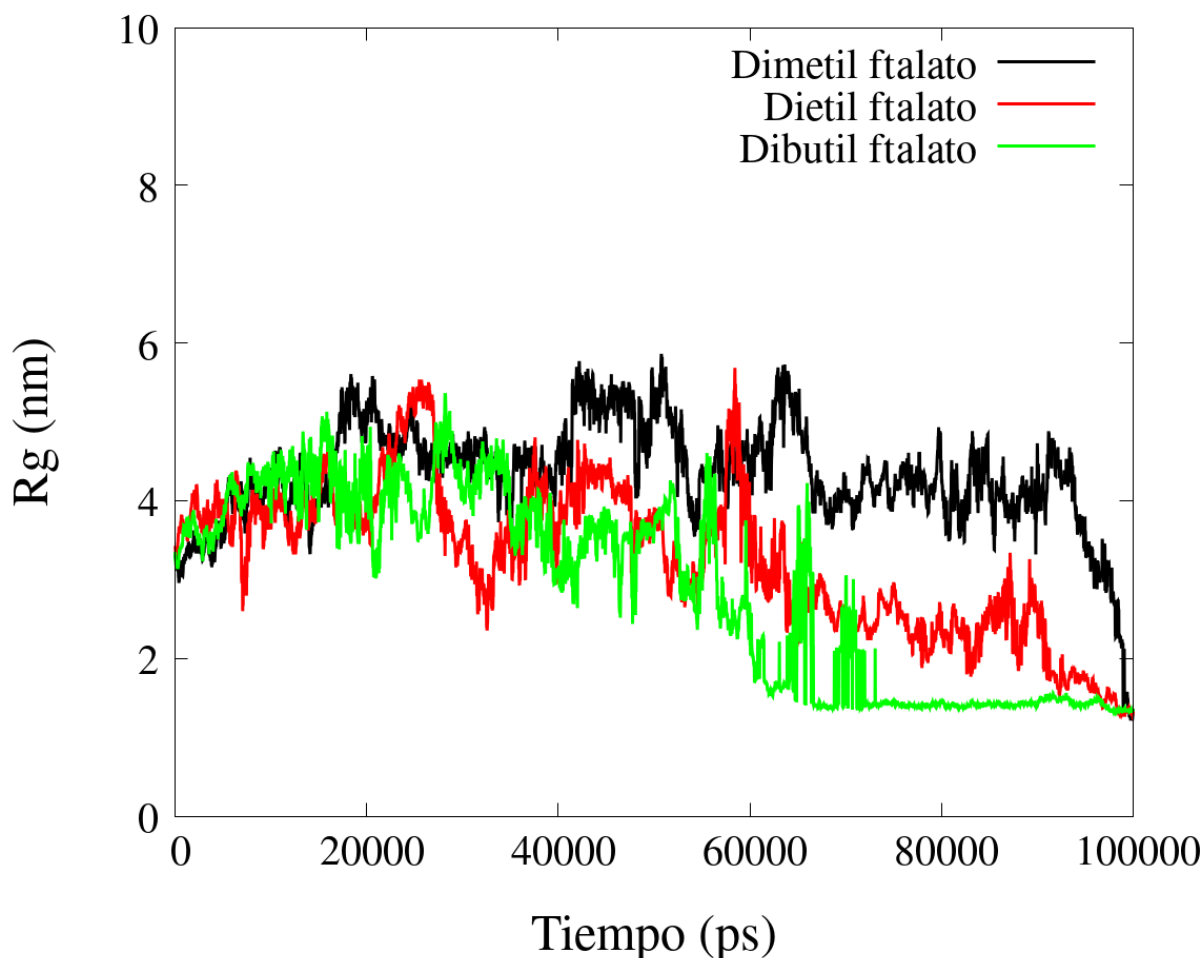


Figura Nro 10. Evolución de la agregación de un conjunto de ftalatos durante el tiempo de simulación. *Figura de elaboración propia

4.4 Orientación de los ftalatos en la membrana

Dado que los ftalatos son insolubles en agua, se puede suponer que cuando se colocan múltiples moléculas en el solvente, su comportamiento podría ser diferente en comparación con cuando se coloca una sola molécula en el solvente. Para verificar este fenómeno, se hicieron análisis a las concentraciones propuestas (1, 15, 30, y 50) por cada tipo de ftalato.

Cuando se coloca una molécula de ftalato en el solvente, la molécula de dimetil ftalato y dibutil ftalato logran ingresar a la membrana. A medida que analizamos las otras concentraciones notamos que estos compuestos van agrupando y forman pequeños grupos.

En el caso de los sistemas con 50 moléculas se observaron que terminada la simulación de 100 ns, estos lograron formar un grupo mayor (Figura 11), mientras que las moléculas que no lograron formar grupo se ubicaron en la membrana en el caso del dietil ftalato y dibutil ftalato.

Las moléculas que ingresaron a la membrana entraron en contacto con la cabeza de los fosfolípidos y prontamente ingresaron a la membrana. El tiempo de ingreso a cada membrana fue aleatorio y tan pronto como la molécula entra en contacto con la membrana, esta entra y se queda dentro de la membrana.

En los sistemas con más moléculas, el solo hecho de formar un grupo mayor no logra dividirse e ingresar a la membrana durante el tiempo estudiado. Esto puede ser debido a que la fuerza que se necesita para ingresar a la membrana no es lo suficiente como la fuerza que tiene una sola molécula.

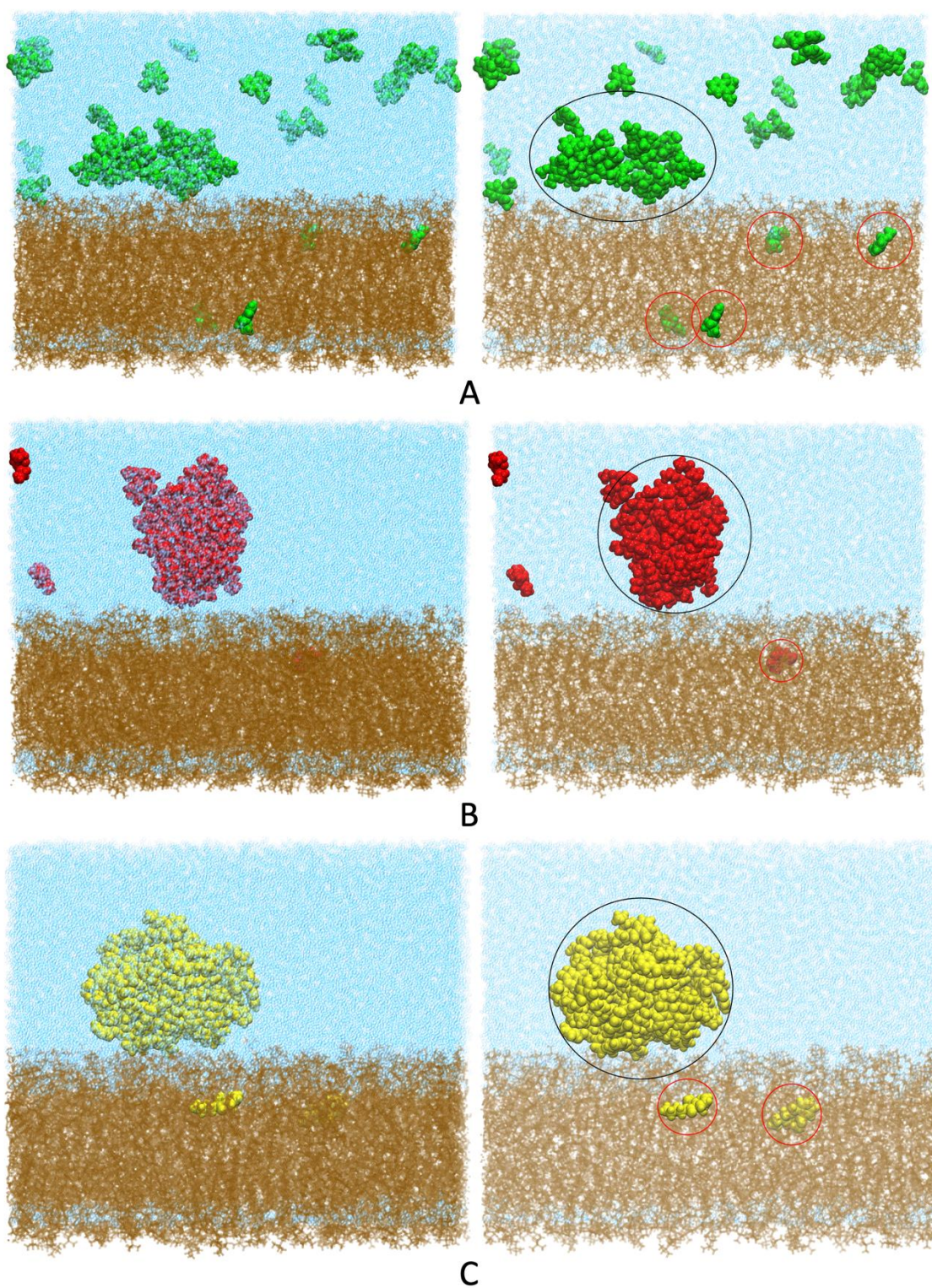


Figura Nro 11. Fotografías finales de la simulación de los sistemas con concentraciones de 50 unidades de ftalatos. A. Dimetil ftalato. B. Dietil ftalato. C. Dibutil ftalato. *Figura de elaboración propia

4.5 Perfil de la densidad

Dentro del análisis de las simulaciones de dinámica molecular se encuentra el análisis del perfil de la densidad, la cual nos brinda información sobre la distribución de las moléculas en una o varias direcciones.

Para calcular el perfil de densidad se realizó calculando la densidad local de los últimos 5 ns de la trayectoria en dirección Z. Para ello en la línea de comandos se calculó las densidades parciales a través de la caja utilizando el comando *gmx density*, los valores de la densidad son reportados en Kg/m^3 .

La Figura 12 nos muestra el análisis del perfil de la densidad de todo el sistema. Aquí se observa un similar comportamiento de la membrana y el solvente. Este resultado nos muestra que los sistemas con una sola unidad y además diferente ftalato muestran una notable diferencia. En los perfiles de densidad se observan que la longitud sobre el eje Z es mayor del dietil ftalato, le sigue el dibutil ftalato y luego el dimetil ftalato.

Las Figuras 13, 14 y 15 muestran los últimos fotogramas de cada simulación de dinámica molecular. En estas podemos deducir que a medida que se van incorporando mayor cantidad de moléculas estas logran formar un grupo mayor. A pesar de ello, también se observa que las moléculas que no lograron agruparse y se aproximan a la membrana estas logran ingresar a la membrana.

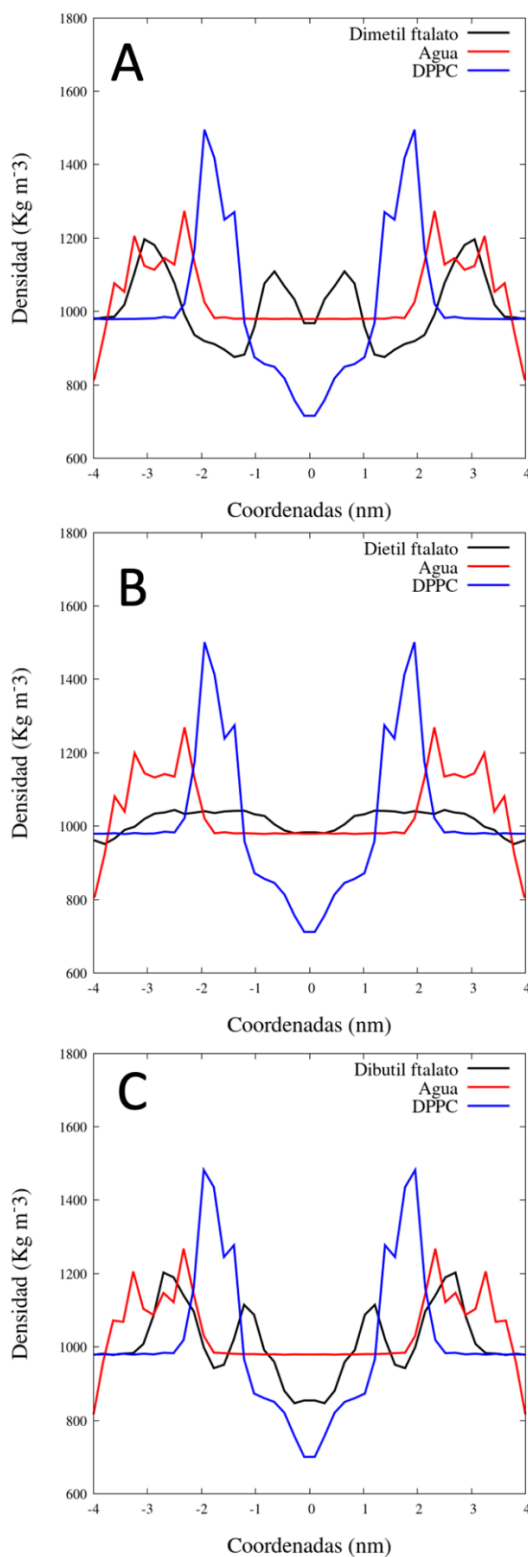


Figura Nro 12. Perfil de la densidad del centro de la membrana con respecto al compuesto, DPPC y agua. A. Dimetil ftalato. B. Dietil ftalato. C. Dibutil ftalato.

*Figura de elaboración propia

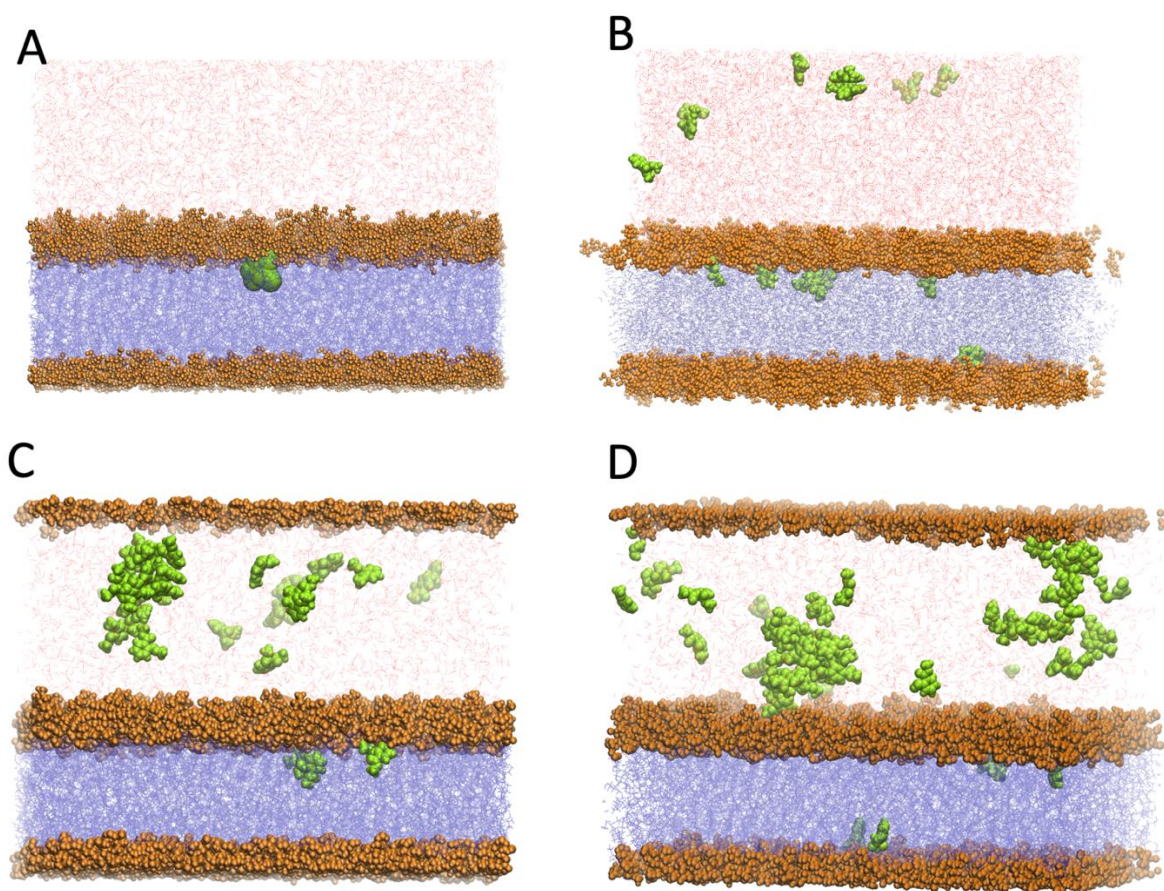


Figura Nro 13. Resultados del último fotograma de simulación. A. Un monómero de dimetil ftalato. B. 15 unidades de dimetil ftalato. C. 30 unidades de dimetil ftalato. D. 50 unidades de dimetil ftalato. *Figura de elaboración propia

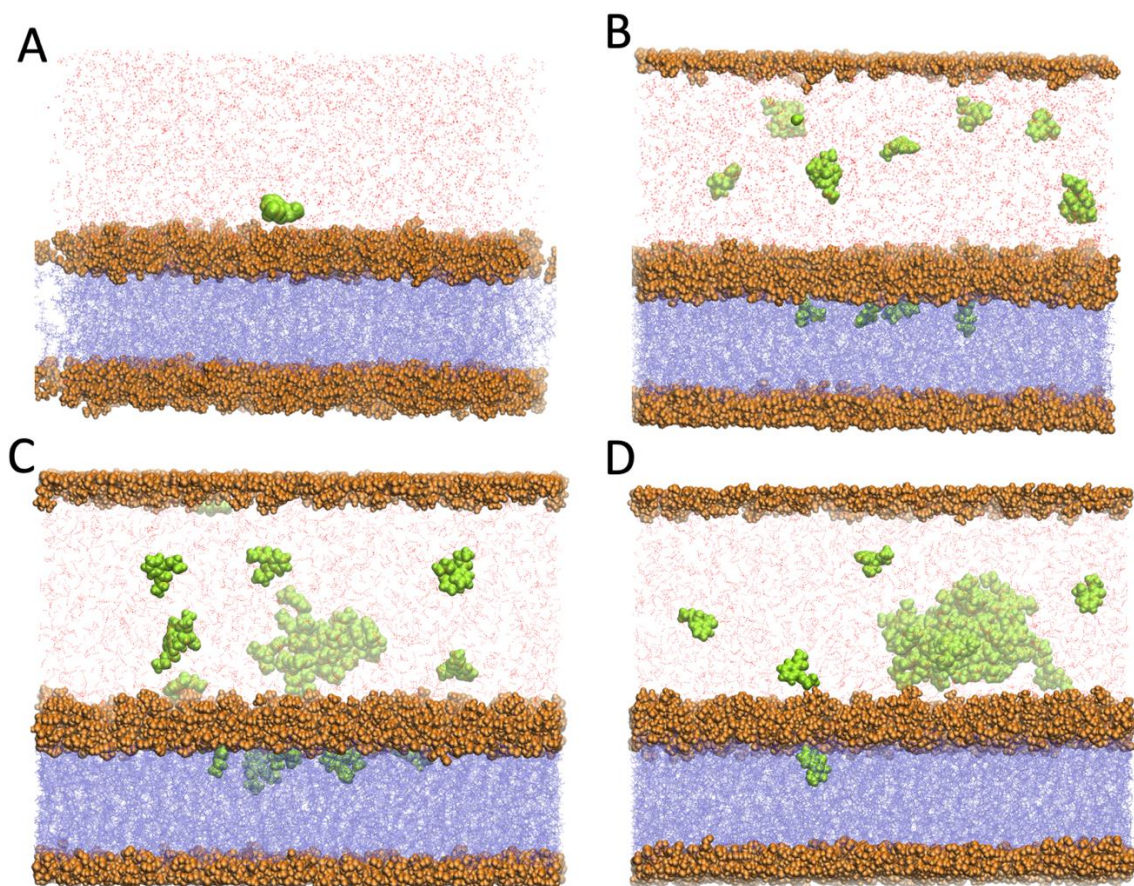


Figura 14. Resultados del último fotograma de simulación. A. Un monómero de dietil ftalato. B. 15 unidades de dietil ftalato. C. 30 unidades de dietil ftalato. D. 50 unidades de dietil ftalato. *Figura de elaboración propia

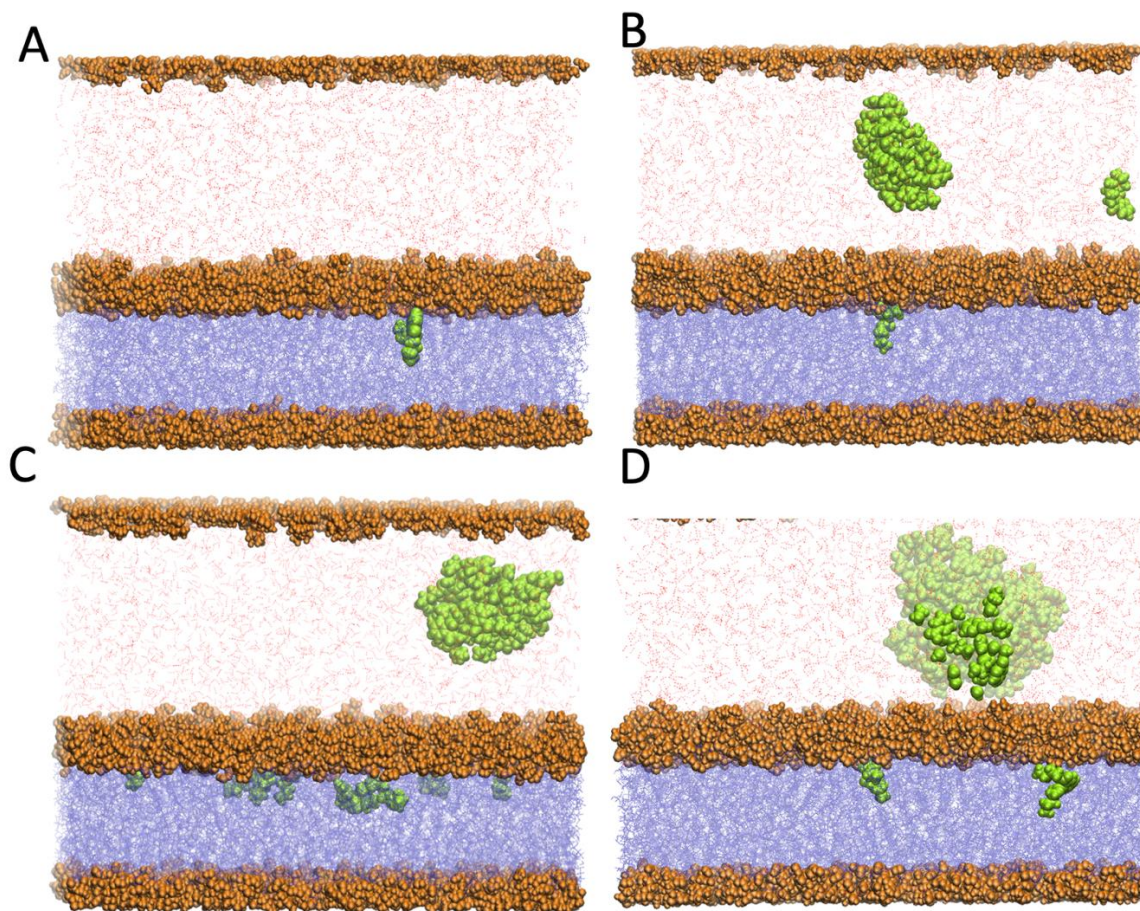


Figura Nro 15. Resultados del último fotograma de simulación. A. Un monómero de dibutil ftalato. B. 15 unidades de dibutil ftalato. C. 30 unidades de dibutil ftalato. D. 50 unidades de dibutil ftalato. *Figura de elaboración propia

4.6 Análisis del desplazamiento de los ftalatos

Una forma interesante de evaluar la movilidad de las moléculas dentro de la caja de simulación es mediante el análisis del desplazamiento cuadrático medio (MSD) en dos dimensiones. La Figura 16 nos muestra el desplazamiento frente a toda la trayectoria de los sistemas donde se observó el ingreso a la membrana. Para hacer el cálculo se fijaron las moléculas que ingresaron y se hizo el cálculo de toda la trayectoria. En esta gráfica el comportamiento del dimetil ftalato es mayor con respecto del dibutil ftalato y el dietil ftalato. Para el caso del dietil ftalato se muestra un movimiento más lento con respecto los otros compuestos, lo cual aparentemente hace más lento su ingreso a la membrana.

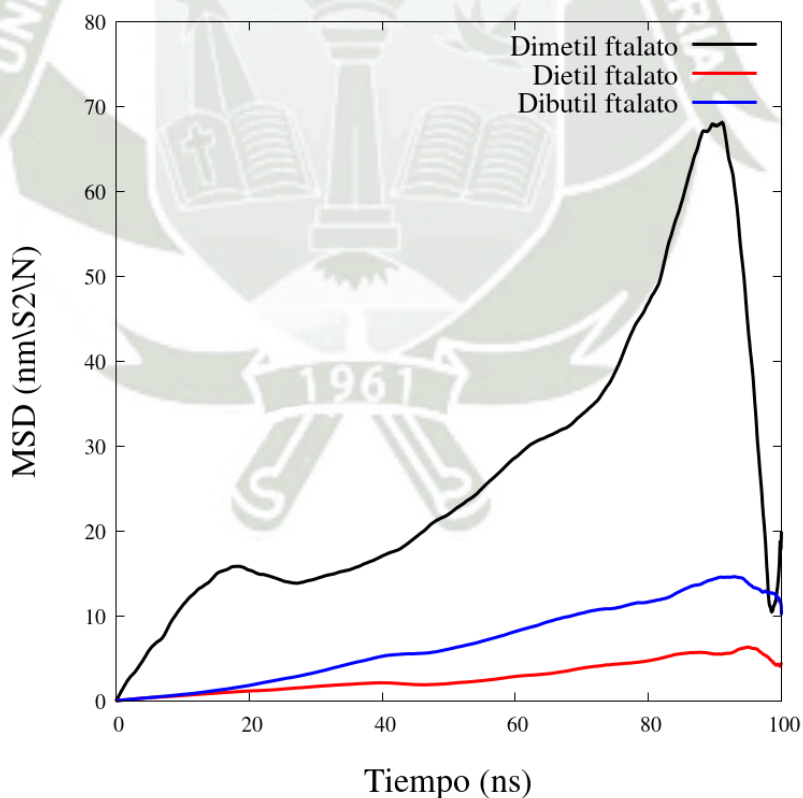


Figura Nro 16. Desplazamiento cuadrático medio (MSD) vs tiempo. *Figura de elaboración propia.

4.7 Determinación del tamaño de poro

Para el cálculo del tamaño de poro se utilizaron los fotogramas que contenían las moléculas en su interior. La Figura 17 nos muestra que el mayor tamaño de poro lo genera el dibutil ftalato con unas dimensiones aproximadamente de 19.6 Å, le sigue el dimetil ftalato con 18.4 Å y el diámetro más pequeño se observa en dietil ftalato con 16.5 Å.

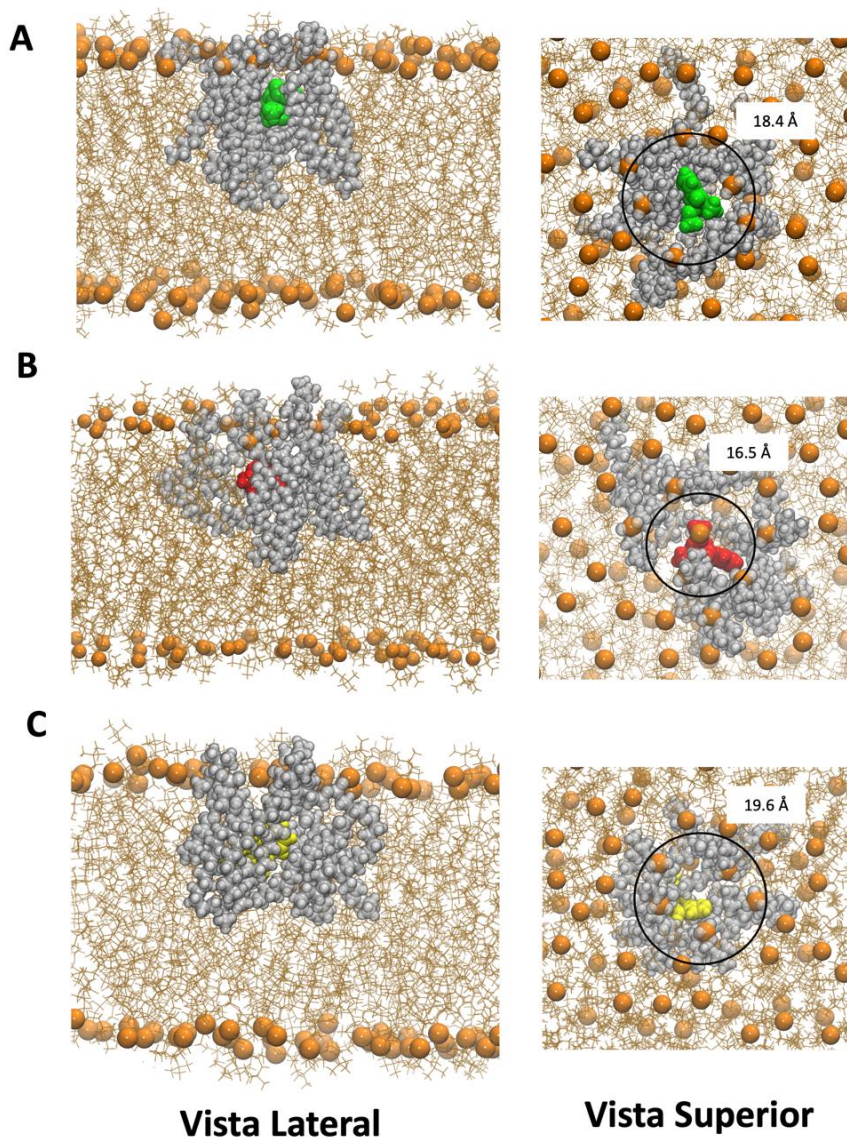


Figura Nro 17. Tamaño del poro generado por las moléculas que ingresaron al interior de la membrana. *Figura de elaboración propia.

Finalmente, vemos que con estudios por métodos computacionales podemos deducir y generar nuevas aproximaciones en cuanto a la penetración de contaminantes emergentes como lo son los aditivos de los plásticos en membranas biológicas. Este estudio muestra un alcance de la facilidad que tienen los ftalatos de ingresar a las membranas, así mismo nos muestra que son capaces de agruparse con sus homólogos y es probable que prologando el tiempo de simulación (más de 100ns) estas puedan ser capaces de atravesar la membrana en grupos mayores o quizás no. Por lo que se sugiere continuar con más estudios con respecto a los aditivos plásticos.



CONCLUSIONES

Compuesto	Cantidad de monómeros	Radio de giro (nm)
Dimetil ftalato	1	0.2627 ± 0.0052
Dimetil ftalato	15	4.3132 ± 0.6105
Dimetil ftalato	30	4.7071 ± 0.4912
Dimetil ftalato	50	4.6227 ± 0.4862
Dietil ftalato	1	0.2935 ± 0.0107
Dietil ftalato	15	4.3864 ± 0.7962
Dietil ftalato	30	4.2861 ± 1.0715
Dietil ftalato	50	3.4562 ± 0.7349
Dibutil ftalato	1	0.3540 ± 0.0177
Dibutil ftalato	15	2.1060 ± 0.7767
Dibutil ftalato	30	3.6216 ± 0.8774
Dibutil ftalato	50	3.3024 ± 0.9313

1. Se generó una lista de ftalatos de mayor relevancia en nuestro país. De los cuales los más sobresalientes fueron el Dimetil ftalato, Dietil ftalato y Dibutil ftalato, los cuales funcionan como compuestos plastificantes. Estos al entrar a los cuerpos de agua viajan grandes distancias y logran entrar en contacto con el ser humano a través de la piel y vía oral. Además, se observó la presencia de estos plastificantes en productos de uso cotidiano como: productos de aseo, juguetes, material médico, cosméticos, etc. Los problemas en salud están relacionados con la presencia de estos contaminantes emergentes en dosis altas funcionando como disruptores endócrinos.

2. Se diseñó una membrana biológica por herramientas computacionales, utilizando el modelado molecular y simulaciones de dinámica molecular. Esto nos permitió reproducir el efecto de diferentes concentraciones de tres ftalatos en un periodo de 100 ns, para ello se consideró un sistema que contenía una membrana de DPPC, moléculas de ftalato y el solvente agua.
3. Se analizó la permeabilidad de las membranas biológicas con el dimetil ftalato, dietil ftalato y dibutil ftalato. El resultado nos muestra que el dietil ftalato es un compuesto que atraviesa la membrana biológica en forma monomérica en un corto tiempo, similar comportamiento es producido por el dibutil ftalato y el compuesto que tarda en atravesar es el dimetil ftalato. Sin embargo, en todos los casos se observa que si los compuestos no forman agregados y se encuentran cerca de la membrana estos logran ingresar a la membrana de manera más rápida. Por otro lado, se observó que los ftalatos generan diferente tamaño de poro en la membrana biológica.
4. Se determinó que el ftalato que generó mayor agregado fue el dibutil ftalato en las diferentes concentraciones que fueron analizadas. Le siguió el dietil ftalato y el dimetil ftalato. En el caso del dimetil ftalato el agregado formado se muestra amorfo y de un volumen menor a los demás compuestos.
5. Finalmente, con esta investigación se estudió la permeabilidad de membranas biológicas a ésteres de ftalato, por lo que estos compuestos de ftalatos atraviesan la membrana fácilmente y estos pueden estar vinculados con problemas en la salud.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda continuar con las investigaciones sobre los ftalatos en diferentes tipos de membranas biológicas, así también considerar expandir el tiempo de cálculo.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sedha S, Lee H, Singh S, Kumar S, Jain S, Ahmad A, et al. Reproductive toxic potential of phthalate compounds – State of art review. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021 May;167:105536. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661821001201>
2. Tefre de Renzy-Martin K, Frederiksen H, Christensen JS, Boye Kyhl H, Andersson A-M, Husby S, et al. Current exposure of 200 pregnant Danish women to phthalates, parabens and phenols. *REPRODUCTION* [Internet]. 2014 Apr;147(4):443–53. Available from: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/147/4/443.xml>
3. Takechi Y, Shintani Y, Kimoto D, Okamura E. Regulation of Phospholipid Protrusion in the Cell Sized Vesicle by Hydrophobic Bisphenol A.
4. Rachman T. Basuras marinas, plasticos y microplasticos: orígenes, cimpactos y consecuencias de una amenaza global. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. 2018;10–27.
5. Schmidt C, Krauth T, Wagner S. Export of Plastic Debris by Rivers into the Sea. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2017 Nov 7;51(21):12246–53. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.7b02368>
6. Law KL. Plastics in the Marine Environment. *Ann Rev Mar Sci* [Internet]. 2017 Jan 3;9(1):205–29. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-marine-010816-060409>
7. GUSTAVO A. El Plástico en el mar. *Revista de Marina* [Internet]. 2018;236:30–3. Available from: <https://revistamarina.cl/revistas/2018/3/gaimonea.pdf>
8. Campanale, Massarelli, Savino, Locaputo, Uricchio. A Detailed Review Study on Potential Effects of Microplastics and Additives of Concern on Human Health. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Feb 13;17(4):1212. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/4/1212>
9. Martínez A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS DE MICRO (NANO) PLÁSTICOS EN EL MEDIOAMBIENTE Y EN LA BIOTA Autor / a : M^a Ángeles Toledo Martínez. 2019;33.
10. Janet Gil M, María Soto A, Iván Usma J, Darío Gutiérrez O. Emerging contaminants in waters: effects and possible treatments *Contaminantes*

- emergentes em águas, efeitos e possíveis tratamentos. 2012;7(2):52–73.
Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/pml/v7n2/v7n2a05.pdf>
11. Hammer J, Kraak MHS, Parsons JR. Plastics in the Marine Environment: The Dark Side of a Modern Gift. In 2012. p. 1–44. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-3414-6_1
 12. Boron W. Fisiología médica . Barcelona. 2015.
 13. Al-saleh I, Elkhatib R. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. 2016;455–68.
 14. Czubacka E, Czerczak S, Kupczewska-Dobecka MM. The overview of current evidence on the reproductive toxicity of dibutyl phthalate. Vol. 34, International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2021. p. 15–37.
 15. Albert O, Nardelli TC, Lalancette C, Hales BF, Robaire B. Effects of In Utero and Lactational Exposure to New Generation Green Plasticizers on Adult Male Rats: A Comparative Study With Di(2-Ethylhexyl) Phthalate. Toxicol Sci [Internet]. 2018 Jul 1;164(1):129–41. Available from: <https://academic.oup.com/toxsci/article/164/1/129/4947788>
 16. Vimalkumar K, Zhu H, Kannan K. Widespread occurrence of phthalate and non-phthalate plasticizers in single-use facemasks collected in the United States. Environ Int [Internet]. 2022;158:106967. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106967>
 17. Adrián A, Blanco M, Blázquez- E. Dispositivos médicos y elucidación de su composición química. 2020;120:13–9.
 18. Tang J, Rong X, Jin D, Gu C, Chen A, Luo S. International Biodeterioration & Biodegradation Biodegradation of phthalate esters in four agricultural soils : Main in fl uencing factors and mechanisms. 2020;147(December 2019).
 19. Li C, Chen J, Wang J, Han P, Luan Y, Ma X, et al. Phthalate esters in soil, plastic film, and vegetable from greenhouse vegetable production bases in Beijing, China: Concentrations, sources, and risk assessment. Sci Total Environ [Internet]. 2016;568:1037–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.077>
 20. Ramos JJ, Esteban M, Castaño A. Exposición a ftalatos en niños y adultos. Revista de Salud Ambiental 2015 p. 80–3.
 21. mediante procedimientos analíticos sostenibles.

22. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: Toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2007 Oct;210(5):623–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463907001125>
23. Badajoz ES De, María J, Pilar L. DISRUPTORES ENDOCRINOS Y CÁNCER DE PRÓSTATA Eduardo Sánchez de Badajoz, José María Lage-Sánchez y Pilar Sánchez-Gallegos. 2017;70(3):331–5.
24. Monneret C. Comptes Rendus Biologies What is an endocrine disruptor ? *Comptes rendus - Biol* [Internet]. 2017;340(9–10):403–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvi.2017.07.004>
25. de Prada C. Los ftalatos. 2016;1:214. Available from: <https://www.hogarsintoxicos.org/sites/hogarsintoxicos.org/files/archivos/ftalatos.pdf>
26. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2021 Jan 8;49(D1):D1388–95. Available from: <https://academic.oup.com/nar/article/49/D1/D1388/5957164>
27. Albert O, Jégou B. A critical assessment of the endocrine susceptibility of the human testis to phthalates from fetal life to adulthood. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 Mar 1;20(2):231–49. Available from: <http://academic.oup.com/humupd/article/20/2/231/664157/A-critical-assessment-of-the-endocrine>
28. Marrink SJ, Corradi V, Souza PCT, Ingólfsson HI, Tieleman DP, Sansom MSP. Computational Modeling of Realistic Cell Membranes. *Chem Rev* [Internet]. 2019 May 8;119(9):6184–226. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.8b00460>
29. Orozco Solano A. Diseño de sistemas bioinformáticos y biología computacional aplicados en nanobiotecnología molecular médica. 2017;1. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=285604&info=resumen&idioma=SPA%0Ahttps://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=285604>
30. Fermeglia M, Pricl S, Longo G. Molecular modeling and process simulation: Real possibilities and challenges. *Chem Biochem Eng Q.* 2003;17(1):19–29.
31. Marques Fernandes M, Baeyens B, Beaucaire C. Radionuclide retention at

- mineral-water interfaces in the natural environment. *Radionucl Behav Nat Environ Sci Implic Lessons Nucl Ind.* 2012;261–301.
32. Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educ Quim.* 2017;28(1):51–8.
 33. Van Der Spoel D, Lindahl E, Hess B, Groenhof G, Mark AE, Berendsen HJC. GROMACS: Fast, flexible, and free. *J Comput Chem.* 2005;26(16):1701–18.
 34. Bootman MD, Collins TJ, Mackenzie L, Roderick HL, Berridge MJ, Peppiatt CM. 2-Aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) is a reliable blocker of store-operated Ca²⁺ entry but an inconsistent inhibitor of InsP₃-induced Ca²⁺ release. *FASEB J.* 2002;16(10):1145–50.
 35. Yamada Y, Gohda S, Abe K, Togo T, Shimano N, Sasaki T, et al. Carbon materials with controlled edge structures. *Carbon N Y.* 2017;122(December 1995):694–701.
 36. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem.* 2004;25(13):1605–12.
 37. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. DbSNP: The NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(1):308–11.
 38. Burley SK, Berman HM, Kleywegt GJ, Markley JL, Nakamura H, Velankar S. Protein Data Bank (PDB): The Single Global Macromolecular Structure Archive. In 2017. p. 627–41. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7000-1_26
 39. Xiong G, Wu Z, Yi J, Fu L, Yang Z, Hsieh C, et al. ADMETlab 2.0: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(W1):W5–14.

ANEXOS



ANEXO 1. Archivo de minimización de energías

```

; 7.3.2 Preprocessing
define                = ; defines to pass to the preprocessor

; 7.3.3 Run Control
integrator            = steep        ; steepest descents energy minimization
nsteps                = 2000        ; maximum number of steps to integrate

; 7.3.5 Energy Minimization
emtol                 = 1000        ; [kJ/mol/nm] minimization is converged when max
force is < emtol
emstep                = 0.01       ; [nm] initial step-size

; 7.3.8 Output Control
nstxout               = 100        ; [steps] freq to write coordinates to trajectory
nstvout               = 100        ; [steps] freq to write velocities to trajectory
nstfout               = 100        ; [steps] freq to write forces to trajectory
nstlog                = 1          ; [steps] freq to write energies to log file
nstenergy             = 1          ; [steps] freq to write energies to energy file
energygrps            = System     ; group(s) to write to energy file

; 7.3.9 Neighbor Searching
nstlist               = 1          ; [steps] freq to update neighbor list
ns_type               = grid       ; method of updating neighbor list
pbc                   = xyz        ; periodic boundary conditions in all directions
rlist                  = 0.8       ; [nm] cut-off distance for the short-range neighbor list

; 7.3.10 Electrostatics
coulombtype           = PME        ; Particle-Mesh Ewald electrostatics
rcoulomb              = 0.8       ; [nm] distance for Coulomb cut-off

; 7.3.11 VdW
vdwtype               = cut-off    ; twin-range cut-off with rlist where rvdw >= rlist
rvdw                  = 0.8       ; [nm] distance for LJ cut-off
DispCorr              = Ener      ; apply long range dispersion corrections for energy

; 7.3.13 Ewald
fourierspacing        = 0.12      ; [nm] grid spacing for FFT grid when using PME
pme_order              = 4        ; interpolation order for PME, 4 = cubic
ewald_rtol            = 1e-5      ; relative strength of Ewald-shifted potential at
rcoulomb

```

ANEXO 2. Archivo de dinámica del equilibrio en NVT

```

title                = Dinamica Molecular NVT
cpp                  = /lib/cpp
include              = -l./top
integrator           = md
define               = -DPOSRES_FC_BB=4000.0 -DPOSRES_FC_LIPID=1000.0 -
DDIHRES -DDIHRES_FC=1000.0
disre                = simple
disre-fc             = 100000
dt                   = 0.002
nsteps               = 50000
nstxout              = 1000
nstvout              = 1000
nstlog               = 1000
nstenergy            = 1000
nstxout-compressed  = 1000
energygrps           =
nstlist              = 10
ns-type              = grid
fourierspacing       = 0.12
pme-order            = 4
ewald-rtol           = 1e-5
pbc                  = xyz
tcoupl               = Berendsen
tc_grps              = LIG PA_PC SOL
tau_t                = 1.0 1.0 1.0
ref_t                = 323 323 323
gen-vel              = yes
gen-seed             = 173529
gen-temp             = 323
constraints           = h-bonds
cutoff-scheme        = Verlet
coulombtype          = PME
rlist                 = 1.2
rcoulomb              = 1.2
vdwtype              = Cut-off
rvdw                  = 1.2
DispCorr             = EnerPres
continuation         = no
constraint_algorithm = lincs
lincs_iter           = 1
lincs_order          = 4
disre-mixed          = no
nstcomm              = 100
comm_mode            = linear
comm_grps            = LIG_PA_PC SOL
    
```

ANEXO 3. Archivo de producción de la dinámica molecular en NPT

```
title      = Dinamica Molecular NPT
cpp        = /lib/cpp
include    = -I../top
integrator = md
define     = -DPOSRES_FC_LIPID=1000.0 -DDIHRES -DDIHRES_FC=1000.0
disre      = simple
dt         = 0.002
nsteps     = 50000000
nstxout    = 10000
nstvout    = 10000
nstlog     = 10000
nstenergy  = 1000
nstxout-compressed= 50000
xtc-grps   =
energygrps =
nstlist    = 10
ns-type    = grid
fourierspacing = 0.12
pme-order  = 4
ewald-rtol = 1e-5
pbc        = xyz
tcoupl     = Berendsen
tc_grps    = LIG PA_PC SOL
tau_t      = 1.0 1.0 1.0
ref_t      = 309.15 309.15 309.15
gen-vel    = no
gen-seed   = 173529
constraints = h-bonds
cutoff-scheme = Verlet
coulombtype = PME
rlist      = 1.2
rcoulomb   = 1.2
vdwtype    = Cut-off
rvdw       = 1.2
DispCorr   = EnerPres
refcoord_scaling=com
; Bond parameters
continuation      = yes
constraint_algorithm = lincs
lincs_iter        = 1
lincs_order       = 4
disre-mixed       = no
disre-fc          = 10000
disre-tau         = 0
nstdisreout=0
```

```
; NPT  
; Pressure coupling  
Pcoupl      = Berendsen  
Pcoupltype  = semiisotropic  
tau_p       = 2.0  
compressibility = 4.5e-5 4.5e-5  
ref_p       = 1.0 1.0  
;  
nstcomm     = 100  
comm_mode   = linear  
comm_grps   = LIG_PA_PC SOL
```

```
; GENERATE VELOCITIES FOR STARTUP RUN  
;gen_vel = no  
;continuation = yes
```



ANEXO 4. Propiedades ADMET de los ftalatos

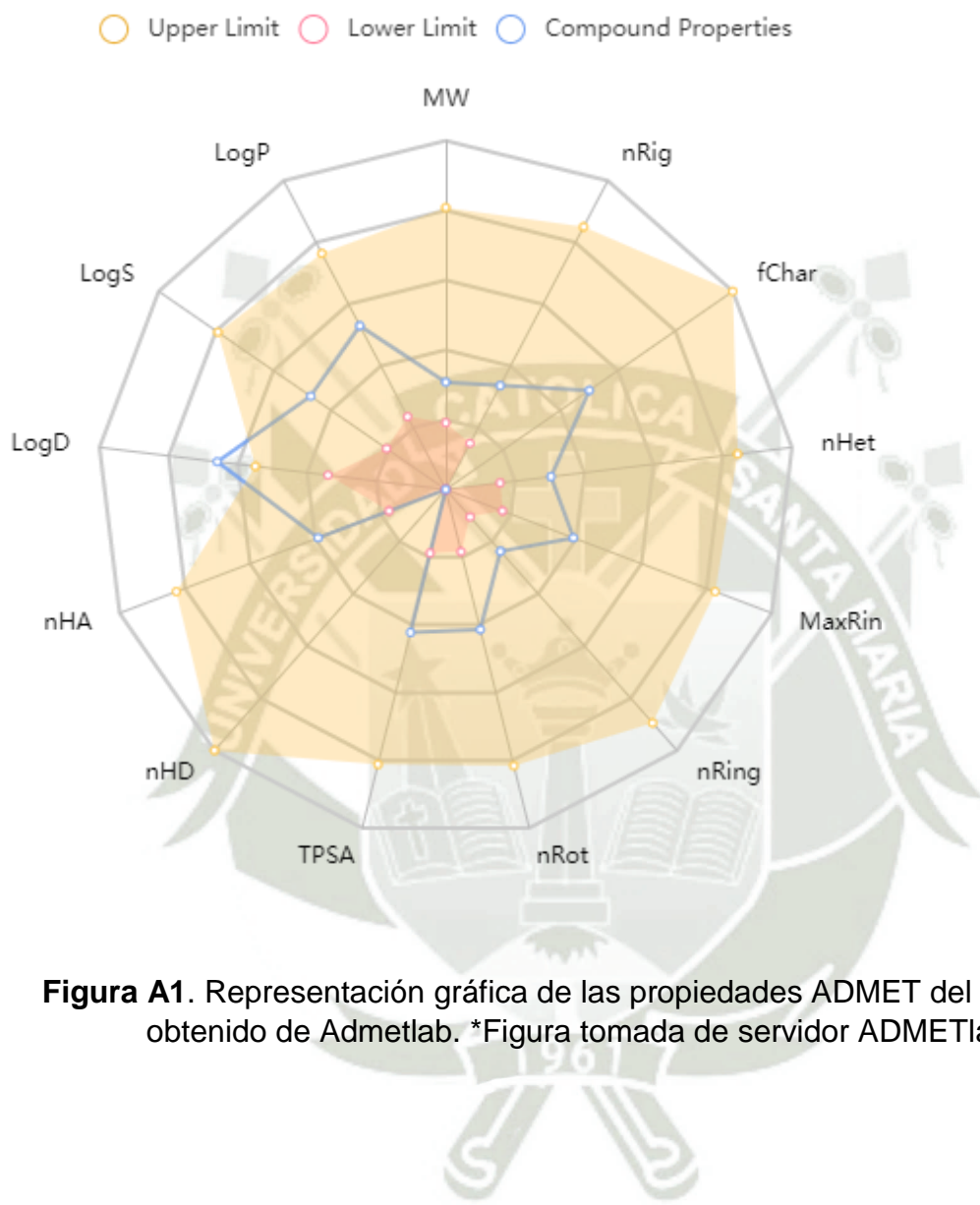


Figura A1. Representación gráfica de las propiedades ADMET del dimetil ftalato obtenido de Admetlab. *Figura tomada de servidor ADMETlab 2.0

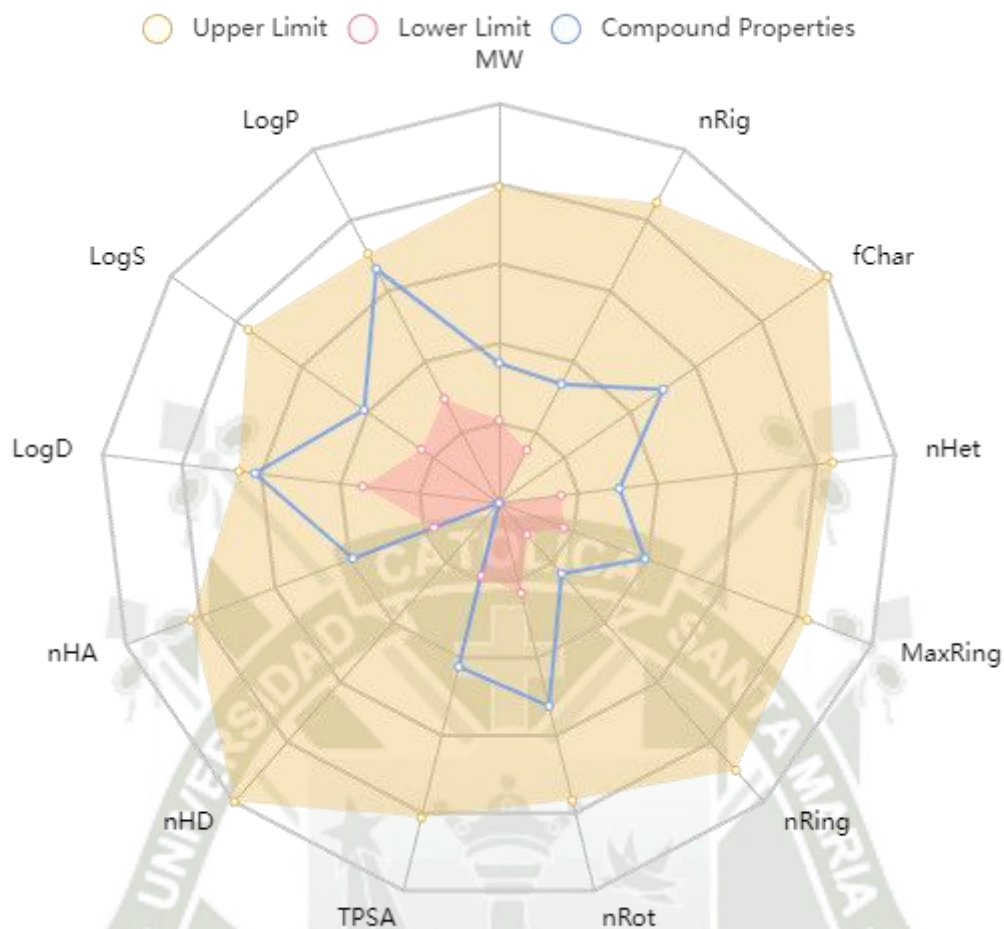


Figura A2. Representación gráfica de las propiedades ADMET del dietil ftalato obtenido de Admetlab. *Figura tomada de servidor ADMETlab 2.0.

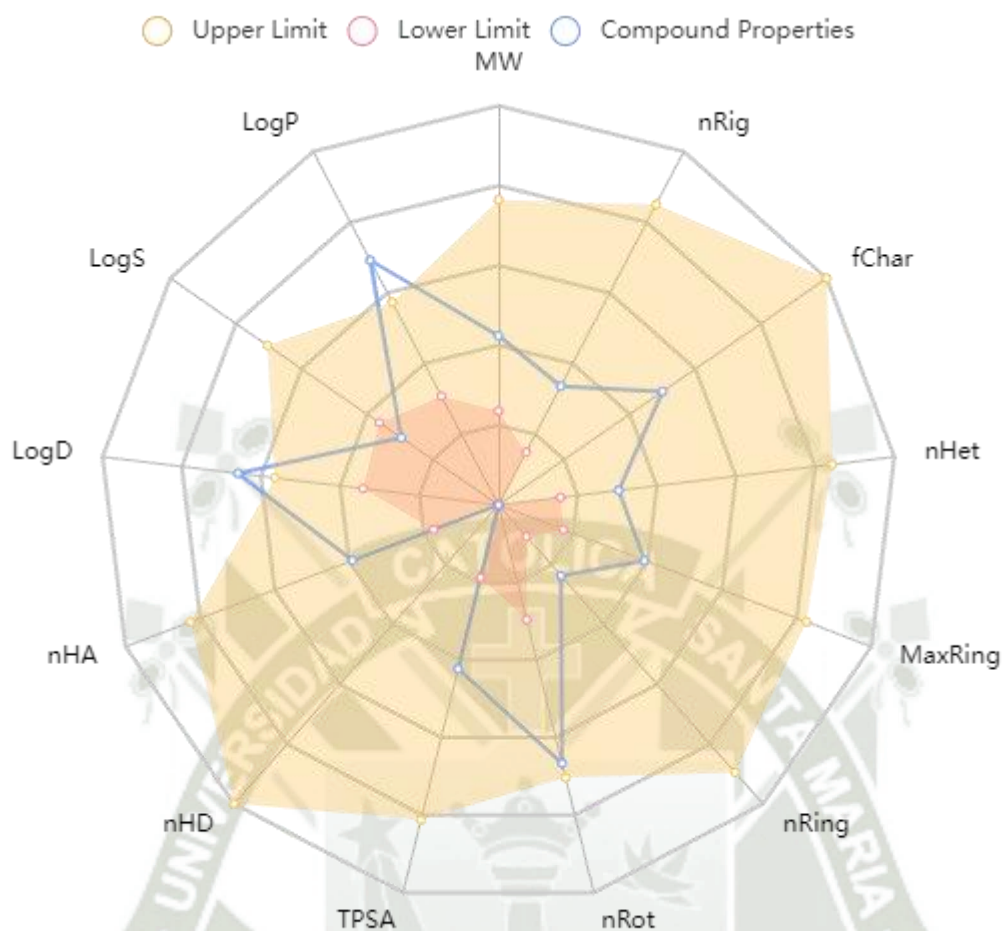


Figura A3. Representación gráfica de las propiedades ADMET del dibutil ftalato obtenido de Admetlab. *Figura tomada de servidor ADMETlab 2.0.

ANEXO 5. Fotogramas durante la trayectoria de 100 ns para cada tipo de ftalato y diferente concentración analizada

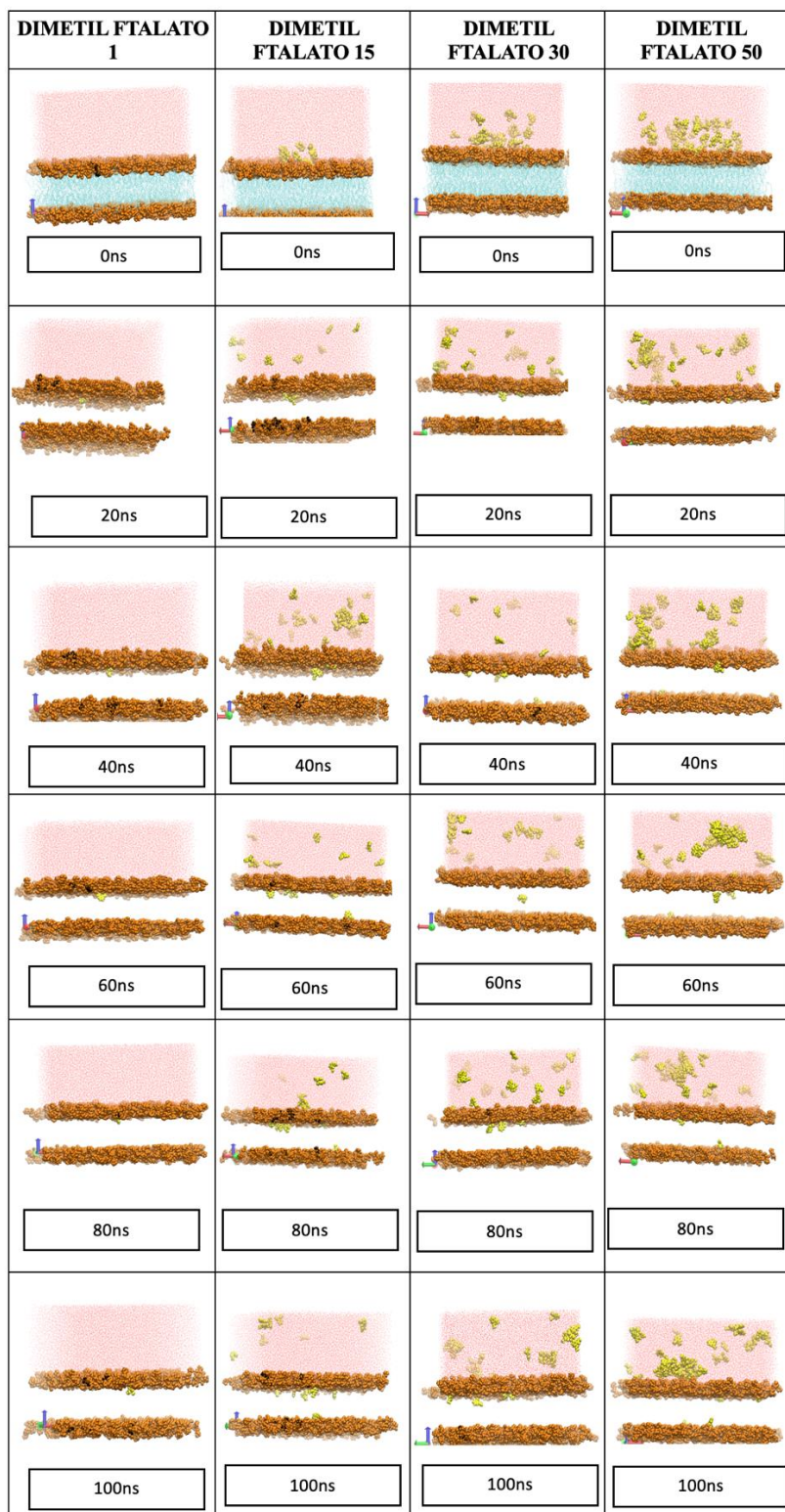


Figura A4. Dimetil ftalato y diferentes concentraciones durante un periodo de 100 ns.

*Figura de elaboración propia.

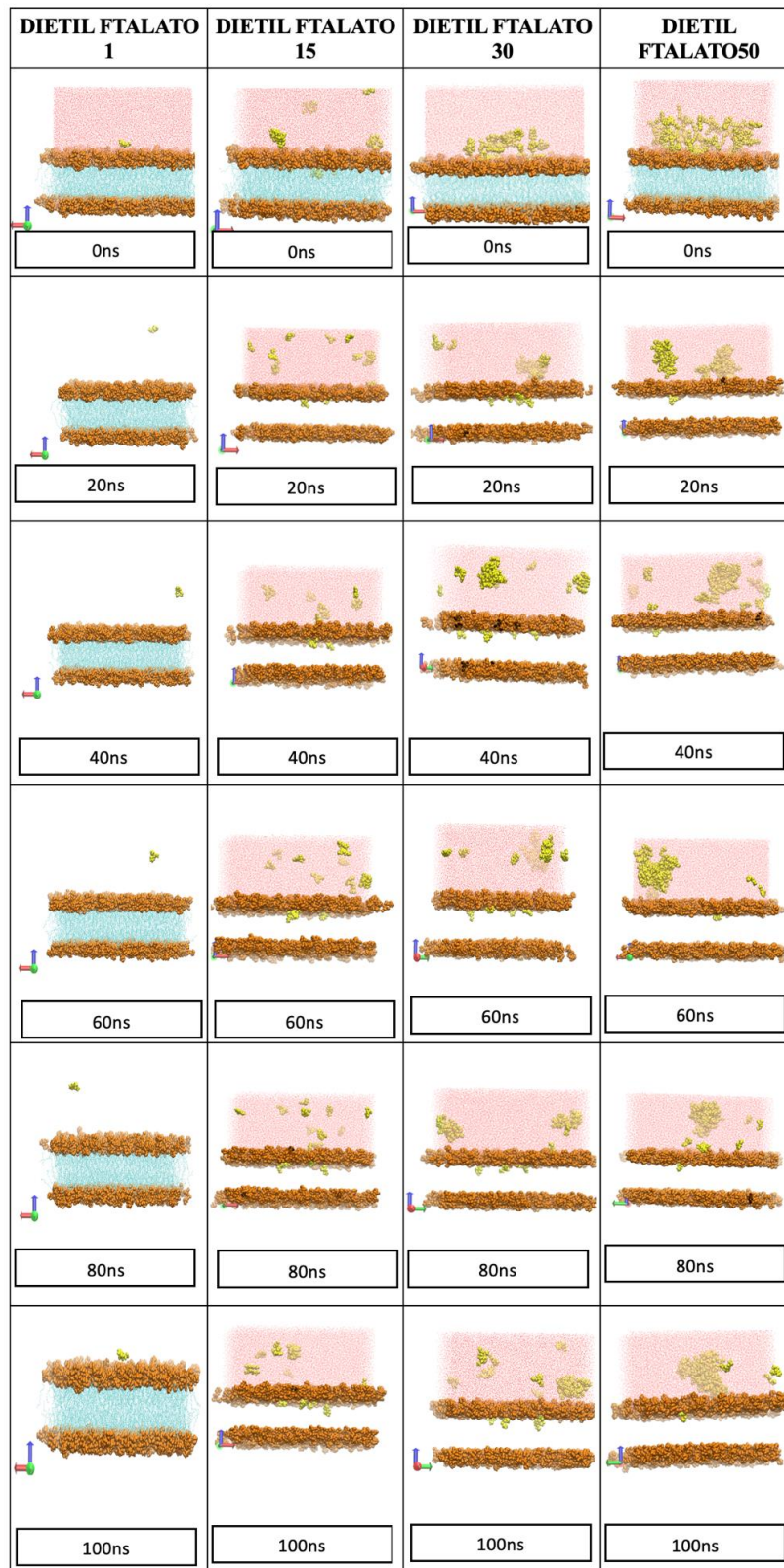


Figura A5. Dietil ftalato y diferentes concentraciones durante un periodo de 100 ns.
*Figura de elaboración propia.

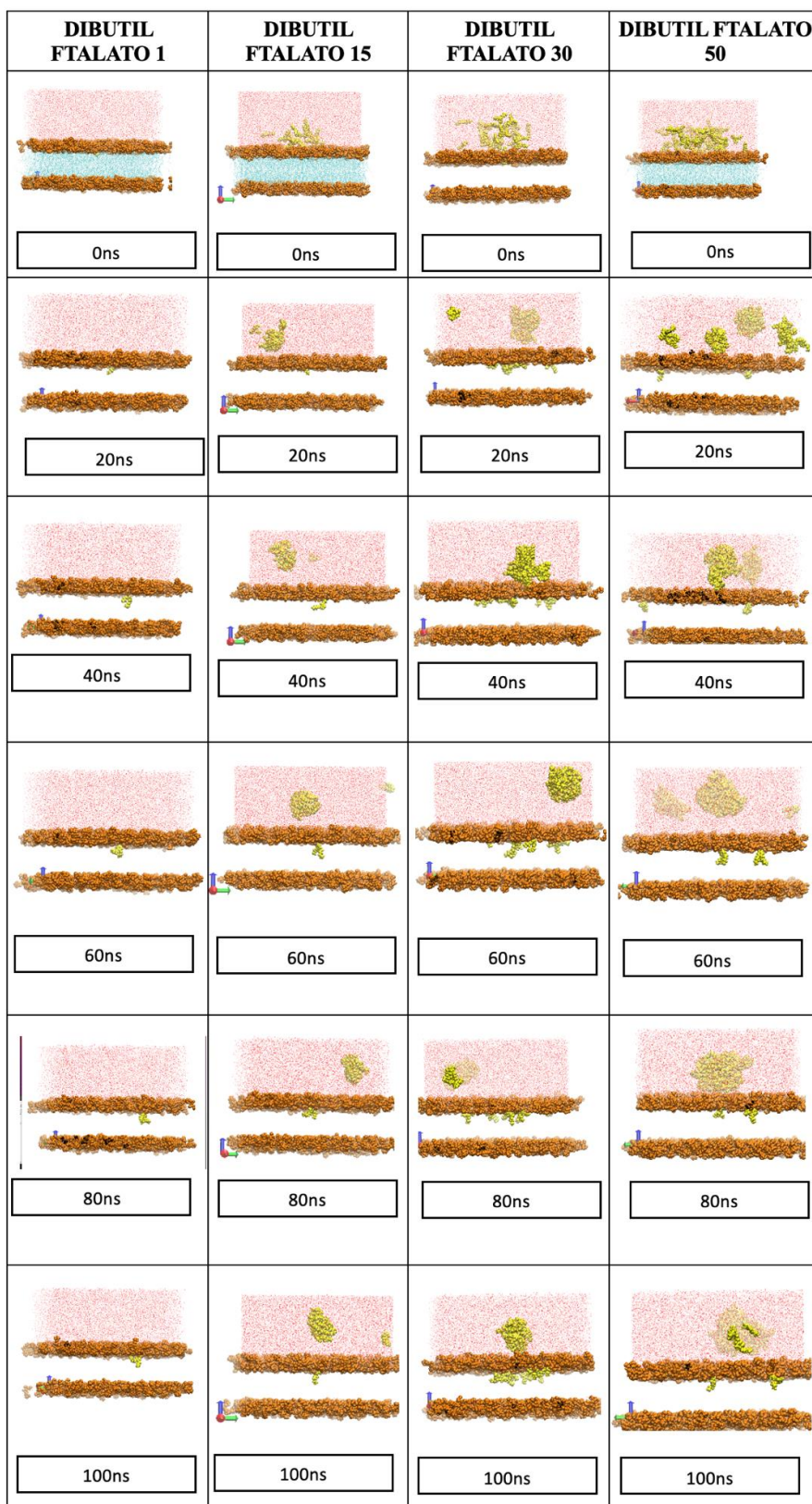


Figura A6. Dibutil ftalato y diferentes concentraciones durante un periodo de 100 ns.
*Figura de elaboración propia.

ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS A ÉSTERES DE FTALATO Y ANÁLISIS DE LA FORMACIÓN DE POROS POR MÉTODOS BIOINFORMÁTICOS Y SIMULACIONES COMPUTACIONALES: ALCANCES EN EL EFECTO DE LOS AD

INFORME DE ORIGINALIDAD

15%

INDICE DE SIMILITUD

11%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Católica de Santa María	Trabajo del estudiante	2%
2	www.coursehero.com	Fuente de Internet	1%
3	Submitted to King's College	Trabajo del estudiante	1%
4	ojs.diffundit.com	Fuente de Internet	<1%
5	quieora.ink	Fuente de Internet	<1%
6	nanopdf.com	Fuente de Internet	<1%
7	ww1.docero.mx	Fuente de Internet	<1%

8	Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León Trabajo del estudiante	<1 %
9	www.digemid.minsa.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
10	Dania Fernanda Sánchez-Sánchez, Carmen Sánchez. "Neurospora sitophila crecido en medios adicionados con dibutil ftalato en fermentación sumergida: Cinética de crecimiento y actividad de esterasa", Mexican journal of biotechnology, 2019 Publicación	<1 %
11	Submitted to Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco Trabajo del estudiante	<1 %
12	revistas.udenar.edu.co Fuente de Internet	<1 %
13	Contreras Montoya Cinthia. "Exposición de microplásticos en océanos y cómo repercute en la cadena alimenticia", TESIUNAM, 2022 Publicación	<1 %
14	Submitted to Unviersidad de Granada Trabajo del estudiante	<1 %
15	linux.seas.harvard.edu Fuente de Internet	<1 %
16	revistamarina.cl	

Fuente de Internet

<1 %

17

Submitted to Universidad Nacional de Itapúa

Trabajo del estudiante

<1 %

18

cdn.www.gob.pe

Fuente de Internet

<1 %

19

repositorio.uam.es

Fuente de Internet

<1 %

20

repositorio.unsa.edu.pe

Fuente de Internet

<1 %

21

Submitted to Universidad Anahuac México Sur

Trabajo del estudiante

<1 %

22

Cano González Lucía. "Diseño, síntesis y evaluación de nuevos carbamatos bencimidazólicos como inhibidores de la polimerización de la beta-tubulina", TESIUNAM, 2018

Publicación

<1 %

23

Submitted to Pontificia Universidad Católica de Chile

Trabajo del estudiante

<1 %

24

www.ica.org

Fuente de Internet

<1 %

25

zagan.unizar.es

Fuente de Internet

<1 %

26 Jorge García Ivars. "OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE MEMBRANAS POLIMÉRICAS DE ULTRAFILTRACIÓN DE BAJO ENSUCIAMIENTO Y ESTUDIO DE CONDICIONES DE FABRICACIÓN", Universitat Politecnica de Valencia, 2015
Publicación <1 %

27 patents.google.com
Fuente de Internet <1 %

28 stutzartists.org
Fuente de Internet <1 %

29 digibug.ugr.es
Fuente de Internet <1 %

30 eprints.uanl.mx
Fuente de Internet <1 %

31 riull.ull.es
Fuente de Internet <1 %

32 www.passeidireto.com
Fuente de Internet <1 %

33 www.repositorioinstitucional.uson.mx
Fuente de Internet <1 %

34 es.slideshare.net
Fuente de Internet <1 %

35 www.letrasdiscografia.es
Fuente de Internet <1 %

36

Hernández Montes Georgina. "Análisis comparativo de las rutas de biosíntesis de aminoácidos : una perspectiva genómica", TESIUNAM, 2009

Publicación

<1 %

37

Submitted to Universidad de las Islas Baleares

Trabajo del estudiante

<1 %

38

acc.instituteoftheequity.org

Fuente de Internet

<1 %

39

bottegadilungavita.es

Fuente de Internet

<1 %

40

Submitted to uacm

Trabajo del estudiante

<1 %

41

Álvaro Aceña, Ana María Pello Lazaro, Jesús Egido, Emilio González Parra, José Tuñón. "Vitamina D: aterosclerosis y cardiopatía isquémica", Revista Española de Cardiología Suplementos, 2022

Publicación

<1 %

42

riucv.ucv.es

Fuente de Internet

<1 %

43

Sánchez Cruz Norberto. "Suite computacional para la navegación de espacios quimiogenómicos", TESIUNAM, 2021

Publicación

<1 %

44

eprints.ucm.es

Fuente de Internet

<1 %

45

hdl.handle.net

Fuente de Internet

<1 %

46

revistapolitecnica.epn.edu.ec

Fuente de Internet

<1 %

47

www.science.gov

Fuente de Internet

<1 %

48

Aguayo Ortiz Rodrigo. "Estudio computacional de un modelo del posible sitio de unión de bencimidazoles a la b-tubulina de helmintos y protozoarios", TESIUNAM, 2012

Publicación

<1 %

49

Salazar Arriaga Ana Beatriz. "El uso de un tensoactivo aniónico para desadsorber alcanos depositados en superficies sólidas, un estudio por dinámica molecular", TESIUNAM, 2022

Publicación

<1 %

50

doczz.com.br

Fuente de Internet

<1 %

51

dspace.otalca.cl

Fuente de Internet

<1 %

52

www.amino-chem.es

Fuente de Internet

<1 %

53

www.libreriamedica8a.com

Fuente de Internet

<1 %

54

www.mtas.es

Fuente de Internet

<1 %

55

1library.co

Fuente de Internet

<1 %

56

Chávez García Cecilia. "Caracterización dinámica de sitios mutacionales en la subunidad catalítica de gamma-secretasa", TESIUNAM, 2017

Publicación

<1 %

57

León Magdaleno Jorge Samuel. "Desarrollo de un protocolo para la identificación de un nuevo fármaco anti-SARS CoV2 utilizando herramientas computacionales de diseño de fármacos", TESIUNAM, 2022

Publicación

<1 %

58

Moreno Mendoza Norma Angélica. "Papel del mesonefros en el desarrollo de la gonada del raton", TESIUNAM, 1995

Publicación

<1 %

59

Nolasquez Cruz Diana Sofía. "Identificación de dominios de la unión a hidroxapatita en la proteína del cemento 1 (CEMP1) mediante análisis bioinformáticos y simulaciones de dinámica molecular", TESIUNAM, 2019

Publicación

<1 %

60	apps.who.int Fuente de Internet	<1 %
61	bioinformaticsreview.com Fuente de Internet	<1 %
62	dokumen.pub Fuente de Internet	<1 %
63	fdocuments.us Fuente de Internet	<1 %
64	repositorio.conicyt.cl Fuente de Internet	<1 %
65	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
66	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
67	www.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
68	Bonilla Rosso German. "Análisis de patrones de diversidad taxonómica y funcional en metagenomas", TESIUNAM, 2012 Publicación	<1 %
69	Cano Gonzalez Lucia. "Síntesis y evaluación in silico de nuevos carbamatos bencimidazólicos como inhibidores de la polimerización de la β -tubulina", TESIUNAM, 2015 Publicación	<1 %

70	Martínez Martínez Nallely Katia. "Estudio de las variables que afectan la prueba de rodizonato de sodio", TESIUNAM, 2010 Publicación	<1 %
71	cmdr.ubc.ca Fuente de Internet	<1 %
72	diseno.uc.cl Fuente de Internet	<1 %
73	repositorio.unsaac.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
74	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
75	www.afklcargo.com Fuente de Internet	<1 %
76	www.diariosalud.com Fuente de Internet	<1 %
77	www.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
78	Leticia Pérez-Andres, Rubén Díaz-Godínez, Silvia Luna-Suárez, Carmen Sánchez. "Características y usos de los ftalatos", Mexican journal of biotechnology, 2017 Publicación	<1 %
79	Yáñez Campuzano José Mauricio. "Desarrollo y validación de una metodología para la	<1 %

preconcentración de atrazina en muestras acuosas, mediante extracción por sorción en barra de agitación (SBSE)", TESIUNAM, 2018

Publicación

80

Carlos Alberto Gómez-Mercado, Natalia Escobar, María C. González, Manuela Lince et al. "Exposición intrauterina a disruptores endocrinos (ftalatos): fuentes de exposición y cuantificación de metabolitos urinarios", Universidad y Salud, 2022

Publicación

<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Activo