



Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

Vicerrectoría de Investigación y Posgrados

Decanato de Ingeniería y Negocios

Departamento de Ingeniería y Tecnologías de la Información

Posgrados en Ingeniería Biomédica

Química cuántica como técnica de estudio de interacciones electrónicas entre neurotransmisores y las neurotoxinas; batracotoxina, tetrodotoxina y saxitoxina, usando el método semiempírico PM3.

Tesis para obtener el Grado de
Maestro en Ingeniería Biomédica

Presenta:

Lic. Ángel Vladimir Ibáñez Barzalobre

Asesores:

Dr. Manuel González Pérez Dra. Diana Ibarra Medel Dr. Genaro Alberto Paredes Juárez

Puebla, México

Agosto 2020



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

Vicerrectoría de Investigación y Posgrados

Decanato de Ingeniería y Negocios

Departamento de Ingeniería y Tecnologías de la Información

Posgrados en Ingeniería Biomédica

Maestría en Ciencias de la Ingeniería Biomédica

Se aprueba la Tesis:

QUIMICA CUANTICA COMO TECNICA DE ESTUDIO DE INTERACCIONES ELECTRONICAS ENTRE NEUROTRANSMISORES Y LAS NEUROTOXINAS; BATRACOTOXINA, TETRODOTOXINA Y SAXITOXINA, USANDO EL METODO SEMIEMPIRICO PM3.

Comité Asesor:

Dr. Manuel González Pérez
Director de Tesis

Dr. Genaro Paredes Juarez
Tutor de Tesis

Dra. Diana Ibarra Medel
Asesor de Tesis

Puebla, México

Agosto 2020

RESUMEN

En distintas partes del mundo oriental se consumen especies marinas exóticas, como peces, moluscos o calamares que tienen la característica de producir neurotoxinas de una alta toxicidad, como son la tetrodotoxina, batracotoxina y saxitoxina. Estos compuestos muestran en altas dosis consecuencias que pueden ir desde vomito y dolor de cabeza, hasta sangrado intenso y la muerte de aquellos que lo consuman. Sin embargo y pese a todo esto, los platillos de estas especies peligrosas se siguen consumiendo debido a la baja o nula letalidad que existe si se consumen bajas dosis de estas neurotoxinas. La evidencia medica clásica no sugiere afectaciones graves o medianamente graves a la salud, sin embargo se podrían estar generando interacciones peligrosas dentro del cuerpo, del sistema nervioso que es el más afectado por las neurotoxinas, y estas interacciones desconocidas puede generar efectos a largo plazo a la salud de todos aquellos que de forma cotidiana consumen estos alimentos exóticos en el mundo occidental pero comunes en lejano oriente. La hipótesis de esta investigación es que no solo se están generando interacciones con moléculas vitales para el funcionamiento del sistema nervioso como lo son los neurotransmisores, medibles vía modelos semi-empíricos de química teórica computacional, pero además estas interacciones en un sistema neurotransmisor-neurotoxina son lo suficientemente intensas para provocar oxidaciones o reducciones químicas, que generarían intercambio de densidad electrónica y un desbalance en la carga de los neurotransmisores, por ende afectando todo el sistema de sináptico que se basa en intercambio específico de moléculas con cargas específicas, que además esta interacciones oxido-reductivas pueden ser medidas y se pueden encontrar tendencia sobre que neurotransmisores están siendo directamente atacados por las neurotoxinas afectando así todo los procesos en los que estos intervienen y pese a los sistemas de regulación pre y post sináptica no serán suficientes para poder evitar desregulaciones en el sistema nervioso central y periférico, debido a la alta fuerza de estas moléculas neurotóxicas. Para la metodología se usó el método semi-empírico parametrizado PM3 que usa sustento de modelos teóricos como el uso de la ecuación de Schrodinger para el cálculo de los parámetros moleculares. Se modelaron en el software Hyperchem 8.0 las tres moléculas neurotóxicas y los neurotransmisores de estudio acetilcolina, noradrenalina, glicina, dopamina, glutamato, adrenalina, GABA, histamina y serotonina. Se calcularon parámetros de los orbitales moleculares de más alta y baja ocupación, además de la distribución de carga en la molécula, para usar el modelo cuántico del coeficiente de transferencia de electrones. Los resultados obtenidos indican que las neurotoxinas tetrodotoxina y batracotoxina tienen comportamientos ambos como oxidantes y reductores (anfóteros), eso disminuye su potencia de interacción pero los hace más capaces de interaccionar. También se encontró que STX tiene mayor probabilidad de interaccionar con glicina, adrenalina, y dopamina. Además se encontró que solamente la saxitoxina proporciona información clara acerca de su comportamiento altamente reductor, es muy reactivo y estable, finalmente y no menos importante los cálculos teóricos indicaron que la adrenalina es un neurotransmisor “inocuo” resistente las tres neurotoxinas estudiadas.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a todos aquellos que hicieron posible la realización terminación de mi maestría, a mi familia quien me ha apoyado durante todo este camino, a mis padres quienes han sido pieza fundamental de la realización de este logro, al Dr. Manuel Gonzales Pérez quien ha dirigido con sabiduría y constancia mi investigación prácticamente desde el día uno de inicio de mi maestría. De igual manera a mi comité de asesores el Dr. Genaro Paredes Juárez y la Dra. Diana Ibarra Medel, que además de haberme dado clase, fueron parte de la construcción y diseño de esta tesis de maestría. De manera especial y con gran afecto al Dr. Juan Manuel López quien desde que lo conozco lleva luchando por el éxito de este posgrado y ha sido parte inspiradora de mi deseo de superación personal y profesional. Finalmente a todo el departamento de posgrados y la UPAEP como institución les estaré eternamente agradecidos por haberme brindado el espacio y la oportunidad de estudiar mi posgrado, y a todos los antes mencionados les deseo lo mejor, y con ansias espero volver a coincidir en un futuro próspero y lleno de logros.

Contenidos

RESUMEN – II

DEDICATORIA – VI

FIGURAS – IX

TABLAS – XII

ECUACIONES – XVII

AGRADECIMIENTOS – XVIII

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCION

1.1 HIPOTESIS

1.2 OBJETIVO GENERAL

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.4 PROPÓSITO Y OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

1.5 JUSTIFICACIÓN Y VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

1.6 ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

1.7 IMPACTO ESPERADO DE LA INVESTIGACIÓN

1.8 BIOÉTICA

CAPÍTULO 2 MARCO TEÓRICO

2 METODOS DE LA QUÍMICA CUÁNTICA

2.1 LOS NEUROTRANSMISORES

2.2 LAS NEUROTOXINAS

2.3 POZOS CUÁNTICOS Y ORBITALES MOLECULARES

2.4 INTERACCIONES ELECTRÓNICAS MOLECULARES

2.5 TOXICIDAD QUÍMICA VS INTERACCIÓN MOLECULAR

CAPÍTULO 3 METODOLOGÍA

3 METODO SEMI-EMPIRICO PM3

3.1 SOFTWARE UTILIZADO

3.2 DISEÑO COMPUTACIONAL DE LAS MOLÉCULAS

3.3 OBTENCIÓN DE VALORES TEÓRICOS

3.4 CALCULO DEL COEFICIENTE DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES

CAPÍTULO 4 RESULTADOS

4 RESULTADO DE LAS SIMULACIONES

4.1 RESULTADOS DE LA TETRODOTOXINA

4.2 RESULTADOS DE LA SAXITOXINA

4.3 RESULTADOS DE LA BATRACOTOXINA

CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN

5 CONCLUSION

5.1 CONCLUSIONES GENERALES

5.2 RESULTADOS APLICADOS A LA INVESTIGACION BIOMEDICA

5.3 ENFASIS DE LA INVESTIGACION EN QUIMIA TEORICA

CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

6 DISCUSIÓN PARA TRABAJOS FUTUROS

BIBLIOGRAFÍA

FIGURAS



FIGURA 1 CAPACIDAD DE OXIDACION DE LA SAXITOXINA

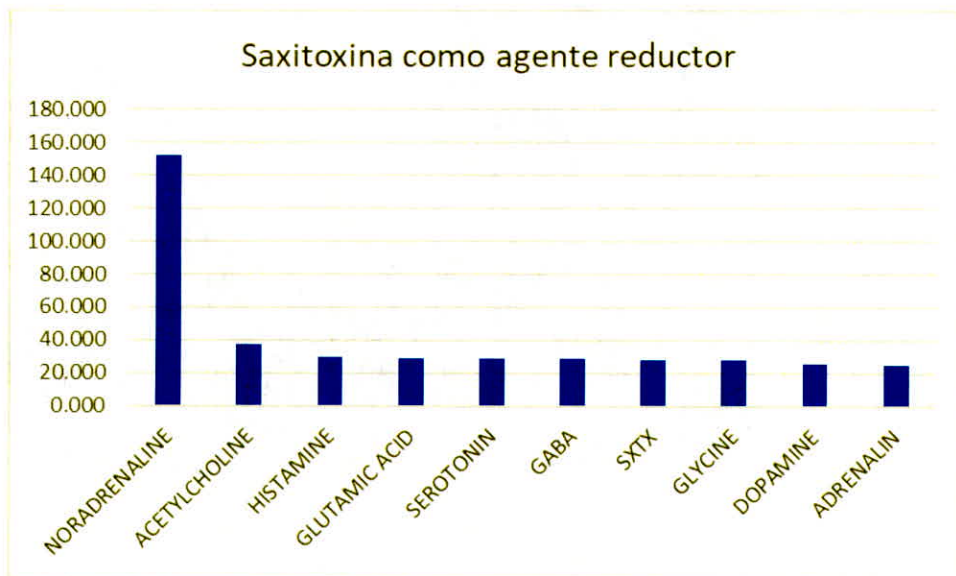


FIGURA 2 CAPACIDAD DE REDUCCION DE LA SAXITOXINA

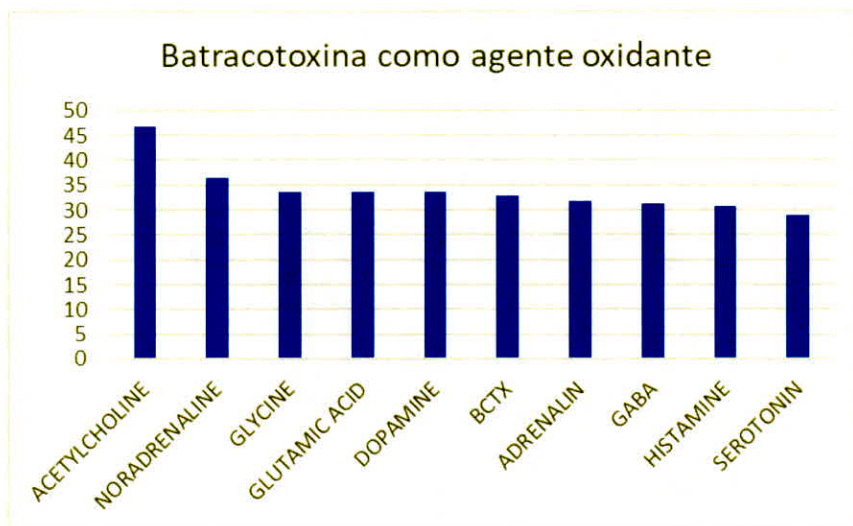


FIGURA 3 CAPACIDAD DE OXIDACION DE LA BATRACOTOXINA

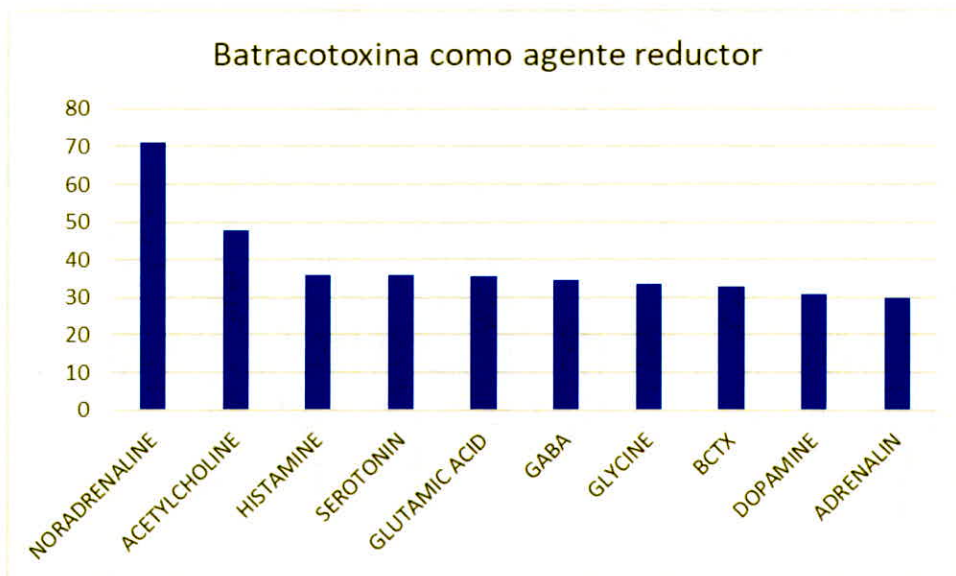


FIGURA 4 CAPACIDAD DE LA BATRACOTOXINA DE REDUCTOR

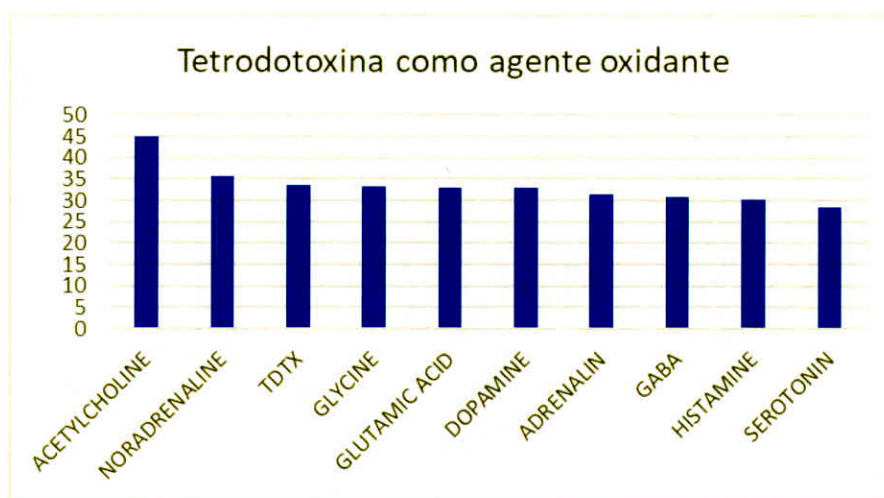


FIGURA 5 CAPACIDAD DE LA TETRADOTOXINA DE ACTUAR COMO OXIDANTE

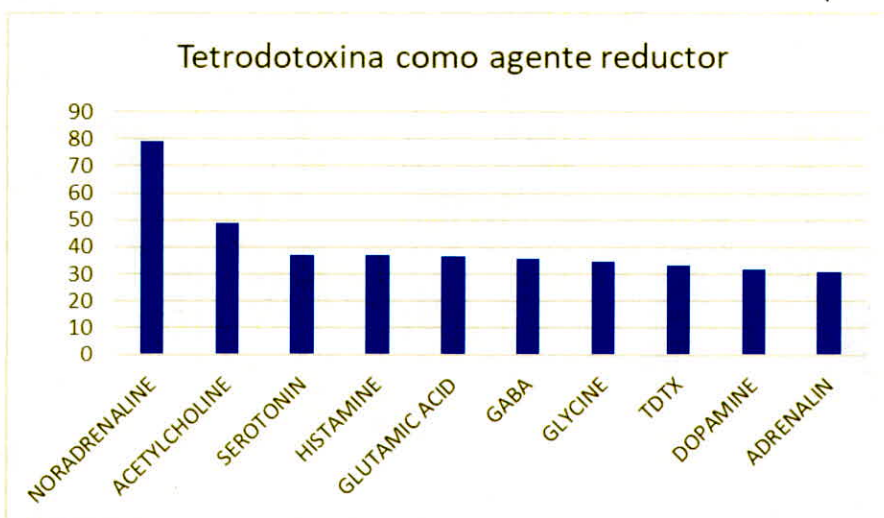


FIGURA 6 CAPACIDAD DE REDUCCION DE LA TETRADOTOXINA

TABLAS

TABLA 1 CALCULO DEL ETC DE LOS NEUROTRANSMISORES Y LA TETRODOTOXINA

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.241984	1.034277	10.276261	-0.028	0.105	0.133	77.2651203
9	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.151818	-0.00427538	9.14754262	-0.083	-0.222	0.139	65.80965914
8	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.14479	0.5059321	10.6507221	-0.136	0.161	0.297	35.86101717
7	GLYCINE	GLYCINE	-9.853025	0.8744405	10.7274655	-0.126	0.188	0.314	34.16390287
6	TDTX	TDTX	-9.253616	0.7665618	10.0201778	-0.105	0.194	0.299	33.51230033
5	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.190549	0.675378	9.865927	-0.134	0.163	0.297	33.21860943
4	GABA	GABA	-9.561541	0.9385893	10.5001303	-0.14	0.18	0.32	32.81290719
3	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.867786	0.1988791	9.0666651	-0.098	0.189	0.287	31.5911676
2	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948424	-0.1294475	8.8189765	-0.145	0.141	0.286	30.83558217
1	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998369	0.09176242	9.09013142	-0.117	0.198	0.315	28.85756006

TABLA 2 CALCULO DEL ETC DE LOS NEUROTRANSMISORES Y LA SAXITOXINA

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.242	1.034	10.276	-0.028	0.105	0.133	77.265
9	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.152	-0.004	9.148	-0.083	-0.222	0.139	65.810
8	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.145	0.506	10.651	-0.136	0.161	0.297	35.861
7	GLYCINE	GLYCINE	-9.853	0.874	10.727	-0.126	0.188	0.314	34.164
6	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.191	0.675	9.866	-0.134	0.163	0.297	33.219
5	GABA	GABA	-9.562	0.939	10.500	-0.140	0.180	0.320	32.813
4	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.868	0.199	9.067	-0.098	0.189	0.287	31.591
3	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948	-0.129	8.819	-0.145	0.141	0.286	30.836
2	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998	0.092	9.090	-0.117	0.198	0.315	28.858
1	SXTX	SXTX	-9.000	0.322	9.322	-0.163	0.165	0.328	28.419

TABLA 3 CALCULO DEL ETC DE LA BATRACOTOXINA Y LOS NEUROTRANSMISORES

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.241984	1.034277	10.276261	-0.028	0.105	0.133	77.2651203
9	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.151818	-0.00427538	9.14754262	-0.083	-0.222	0.139	65.80965914
8	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.14479	0.5059321	10.6507221	-0.136	0.161	0.297	35.86101717
7	GLYCINE	GLYCINE	-9.853025	0.8744405	10.7274655	-0.126	0.188	0.314	34.16390287
6	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.190549	0.675378	9.865927	-0.134	0.163	0.297	33.21860943
5	BCTX	BCTX	-8.750794	0.3455286	9.0963226	-0.099	0.177	0.276	32.95769058
4	GABA	GABA	-9.561541	0.9385893	10.5001303	-0.14	0.18	0.32	32.81290719
3	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.867786	0.1988791	9.0666651	-0.098	0.189	0.287	31.5911676
2	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948424	-0.1294475	8.8189765	-0.145	0.141	0.286	30.83558217
1	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998369	0.09176242	9.09013142	-0.117	0.198	0.315	28.85756006

TABLA 4 CAPACIDAD DE LA SAXITOXINA PARA SER AGENTE OXIDANTE

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	SCTX	-9.242	0.322	9.564	-0.028	0.165	0.193	49.554
9	NORADRENALINE	SCTX	-9.152	0.322	9.474	-0.083	0.165	0.248	38.200
8	GLYCINE	SCTX	-9.853	0.322	10.175	-0.126	0.165	0.291	34.965
7	DOPAMINE	SCTX	-8.868	0.322	9.190	-0.098	0.165	0.263	34.942
6	GLUTAMIC ACID	SCTX	-10.145	0.322	10.467	-0.136	0.165	0.301	34.773
5	ADRENALIN	SCTX	-8.998	0.322	9.320	-0.117	0.165	0.282	33.051
4	GABA	SCTX	-9.562	0.322	9.883	-0.140	0.165	0.305	32.405
3	HISTAMINE	SCTX	-9.191	0.322	9.512	-0.134	0.165	0.299	31.814
2	SEROTONIN	SCTX	-8.948	0.322	9.270	-0.145	0.165	0.310	29.904
1	SCTX	SCTX	-9.000	0.322	9.322	-0.163	0.165	0.328	28.419

TABLA 5 CAPACIDAD DE LA SAXITOXINA PARA SER AGENTE REDUCTOR

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	SCTX	NORADRENALINE	-9.000	-0.004	8.995	-0.163	-0.222	0.059	152.464
9	SCTX	ACETYLCHOLINE	-9.000	1.034	10.034	-0.163	0.105	0.268	37.440
8	SCTX	HISTAMINE	-9.000	0.675	9.675	-0.163	0.163	0.326	29.678
7	SCTX	GLUTAMIC ACID	-9.000	0.506	9.506	-0.163	0.161	0.324	29.338
6	SCTX	SEROTONIN	-9.000	-0.129	8.870	-0.163	0.141	0.304	29.178
5	SCTX	GABA	-9.000	0.939	9.938	-0.163	0.180	0.343	28.975
4	SCTX	SCTX	-9.000	0.322	9.322	-0.163	0.165	0.328	28.419
3	SCTX	GLYCINE	-9.000	0.874	9.874	-0.163	0.188	0.351	28.131
2	SCTX	DOPAMINE	-9.000	0.199	9.199	-0.163	0.189	0.352	26.132
1	SCTX	ADRENALIN	-9.000	0.092	9.091	-0.163	0.198	0.361	25.184

TABLA 6 CAPACIDAD DE LA TETRODOTOXINA PARA SER AGENTE REDUCTOR

No.	Reducir	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	TDTX	NORADRENALINE	-9.253616	-0.00427538	9.24934062	-0.105	-0.222	0.117	79.05419333
9	TDTX	ACETYLCHOLINE	-9.253616	1.034277	10.287893	-0.105	0.105	0.21	48.98996667
8	TDTX	SEROTONIN	-9.253616	-0.1294475	9.1241685	-0.105	0.141	0.246	37.09011585
7	TDTX	HISTAMINE	-9.253616	0.675378	9.928994	-0.105	0.163	0.268	37.04848507
6	TDTX	GLUTAMIC ACID	-9.253616	0.5059321	9.7595481	-0.105	0.161	0.266	36.69003045
5	TDTX	GABA	-9.253616	0.9385893	10.1922053	-0.105	0.18	0.285	35.76212386
4	TDTX	GLYCINE	-9.253616	0.8744405	10.1280565	-0.105	0.188	0.293	34.56674573
3	TDTX	TDTX	-9.253616	0.7665618	10.0201778	-0.105	0.194	0.299	33.51230033
2	TDTX	DOPAMINE	-9.253616	0.1988791	9.4524951	-0.105	0.189	0.294	32.15134388
1	TDTX	ADRENALIN	-9.253616	0.09176242	9.34537842	-0.105	0.198	0.303	30.84283307

TABLA 7 CAPACIDAD DE LA TETRODOTOXINA PARA SER AGENTE OXIDANTE

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	TDTX	-9.241984	0.7665618	10.0085458	-0.028	0.194	0.222	45.08353964
9	NORADRENALINE	TDTX	-9.151818	0.7665618	9.9183798	-0.083	0.194	0.277	35.80642527
8	TDTX	TDTX	-9.253616	0.7665618	10.0201778	-0.105	0.194	0.299	33.51230033
7	GLYCINE	TDTX	-9.853025	0.7665618	10.6195868	-0.126	0.194	0.32	33.18620875
6	GLUTAMIC ACID	TDTX	-10.14479	0.7665618	10.9113518	-0.136	0.194	0.33	33.06470242
5	DOPAMINE	TDTX	-8.867786	0.7665618	9.6343478	-0.098	0.194	0.292	32.99434178
4	ADRENALIN	TDTX	-8.998369	0.7665618	9.7649308	-0.117	0.194	0.311	31.39849132
3	GABA	TDTX	-9.561541	0.7665618	10.3281028	-0.14	0.194	0.334	30.92246347
2	HISTAMINE	TDTX	-9.190549	0.7665618	9.9571108	-0.134	0.194	0.328	30.35704512
1	SEROTONIN	TDTX	-8.948424	0.7665618	9.7149858	-0.145	0.194	0.339	28.65777522

TABLA 8 CAPACIDAD DE LA BATRACOTOXINA PARA SER AGENTE REDUCTOR

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	BCTX	NORADRENALINE	-8.750794	-0.00427538	8.74651862	-0.099	-0.222	0.123	71.10990748
9	BCTX	ACETYLCHOLINE	-8.750794	1.034277	9.785071	-0.099	0.105	0.204	47.96603431
8	BCTX	HISTAMINE	-8.750794	0.675378	9.426172	-0.099	0.163	0.262	35.97775573
7	BCTX	SEROTONIN	-8.750794	-0.1294475	8.6213465	-0.099	0.141	0.24	35.92227708
6	BCTX	GLUTAMIC ACID	-8.750794	0.5059321	9.2567261	-0.099	0.161	0.26	35.60279269
5	BCTX	GABA	-8.750794	0.9385893	9.6893833	-0.099	0.18	0.279	34.7289724
4	BCTX	GLYCINE	-8.750794	0.8744405	9.6252345	-0.099	0.188	0.287	33.53740244
3	BCTX	BCTX	-8.750794	0.3455286	9.0963226	-0.099	0.177	0.276	32.95769058
2	BCTX	DOPAMINE	-8.750794	0.1988791	8.9496731	-0.099	0.189	0.288	31.07525382
1	BCTX	ADRENALIN	-8.750794	0.09176242	8.84255642	-0.099	0.198	0.297	29.77291724

TABLA 9 CAPACIDAD DE LA BATRACOTOXINA PARA SER AGENTE OXIDANTE

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	BCTX	-9.241984	0.3455286	9.5875126	-0.028	0.177	0.205	46.76835415
9	NORADRENALINE	BCTX	-9.151818	0.3455286	9.4973466	-0.083	0.177	0.26	36.52825615
8	GLYCINE	BCTX	-9.853025	0.3455286	10.1985536	-0.126	0.177	0.303	33.65859274
7	GLUTAMIC ACID	BCTX	-10.14479	0.3455286	10.4903186	-0.136	0.177	0.313	33.51539489
6	DOPAMINE	BCTX	-8.867786	0.3455286	9.2133146	-0.098	0.177	0.275	33.50296218
5	BCTX	BCTX	-8.750794	0.3455286	9.0963226	-0.099	0.177	0.276	32.95769058
4	ADRENALIN	BCTX	-8.998369	0.3455286	9.3438976	-0.117	0.177	0.294	31.78196463
3	GABA	BCTX	-9.561541	0.3455286	9.9070696	-0.14	0.177	0.317	31.25258549
2	HISTAMINE	BCTX	-9.190549	0.3455286	9.5360776	-0.134	0.177	0.311	30.66262894
1	SEROTONIN	BCTX	-8.948424	0.3455286	9.2939526	-0.145	0.177	0.322	28.86320683

TABLA 10 COMPORTAMIENTO DE LA SAXITOXINA

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
28	SXTX	NORADRENALINE	-9.000	-0.004	8.995	-0.163	-0.222	0.059	152.464
27	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.242	1.034	10.276	-0.028	0.105	0.133	77.265
26	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.152	-0.004	9.148	-0.083	-0.222	0.139	65.810
25	ACETYLCHOLINE	SXTX	-9.242	0.322	9.564	-0.028	0.165	0.193	49.554
24	NORADRENALINE	SXTX	-9.152	0.322	9.474	-0.083	0.165	0.248	38.200
23	SXTX	ACETYLCHOLINE	-9.000	1.034	10.034	-0.163	0.105	0.268	37.440
22	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.145	0.506	10.651	-0.136	0.161	0.297	35.861
21	GLYCINE	SXTX	-9.853	0.322	10.175	-0.126	0.165	0.291	34.965
20	DOPAMINE	SXTX	-8.868	0.322	9.190	-0.098	0.165	0.263	34.942
19	GLUTAMIC ACID	SXTX	-10.145	0.322	10.467	-0.136	0.165	0.301	34.773
18	GLYCINE	GLYCINE	-9.853	0.874	10.727	-0.126	0.188	0.314	34.164
17	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.191	0.675	9.866	-0.134	0.163	0.297	33.219
16	ADRENALIN	SXTX	-8.998	0.322	9.320	-0.117	0.165	0.282	33.051
15	GABA	GABA	-9.562	0.939	10.500	-0.140	0.180	0.320	32.813
14	GABA	SXTX	-9.562	0.322	9.883	-0.140	0.165	0.305	32.405
13	HISTAMINE	SXTX	-9.191	0.322	9.512	-0.134	0.165	0.299	31.814
12	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.868	0.199	9.067	-0.098	0.189	0.287	31.591
11	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948	-0.129	8.819	-0.145	0.141	0.286	30.836
10	SEROTONIN	SXTX	-8.948	0.322	9.270	-0.145	0.165	0.310	29.904
9	SXTX	HISTAMINE	-9.000	0.675	9.675	-0.163	0.163	0.326	29.678
8	SXTX	GLUTAMIC ACID	-9.000	0.506	9.506	-0.163	0.161	0.324	29.338
7	SXTX	SEROTONIN	-9.000	-0.129	8.870	-0.163	0.141	0.304	29.178
6	SXTX	GABA	-9.000	0.939	9.938	-0.163	0.180	0.343	28.975
5	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998	0.092	9.090	-0.117	0.198	0.315	28.858
4	SXTX	SXTX	-9.000	0.322	9.322	-0.163	0.165	0.328	28.419
3	SXTX	GLYCINE	-9.000	0.874	9.874	-0.163	0.188	0.351	28.131
2	SXTX	DOPAMINE	-9.000	0.199	9.199	-0.163	0.189	0.352	26.132
1	SXTX	ADRENALIN	-9.000	0.092	9.091	-0.163	0.198	0.361	25.184

TABLA 11 COMPORTAMIENTO DE LA TETRODOTOXINA

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
28	TDTX	NORADRENALINE	-9.253616	-0.00427538	9.24934062	-0.105	-0.222	0.117	79.05419333
27	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.241984	1.034277	10.276261	-0.028	0.105	0.133	77.2651203
26	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.151818	-0.00427538	9.14754262	-0.083	-0.222	0.139	65.80965914
25	TDTX	ACETYLCHOLINE	-9.253616	1.034277	10.287893	-0.105	0.105	0.21	48.98996667
24	ACETYLCHOLINE	TDTX	-9.241984	0.7665618	10.0085458	-0.028	0.194	0.222	45.08353964
23	TDTX	SEROTONIN	-9.253616	-0.1294475	9.1241685	-0.105	0.141	0.246	37.09011585
22	TDTX	HISTAMINE	-9.253616	0.675378	9.928994	-0.105	0.163	0.268	37.04848507
21	TDTX	GLUTAMIC ACID	-9.253616	0.5059321	9.7595481	-0.105	0.161	0.266	36.69003045
20	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.14479	0.5059321	10.6507221	-0.136	0.161	0.297	35.86101717
19	NORADRENALINE	TDTX	-9.151818	0.7665618	9.9183798	-0.083	0.194	0.277	35.80642527
18	TDTX	GABA	-9.253616	0.9385893	10.1922053	-0.105	0.18	0.285	35.76212386
17	TDTX	GLYCINE	-9.253616	0.8744405	10.1280565	-0.105	0.188	0.293	34.56674573
16	GLYCINE	GLYCINE	-9.853025	0.8744405	10.7274655	-0.126	0.188	0.314	34.16390287
15	TDTX	TDTX	-9.253616	0.7665618	10.0201778	-0.105	0.194	0.299	33.51230033
14	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.190549	0.675378	9.865927	-0.134	0.163	0.297	33.21860943
13	GLYCINE	TDTX	-9.853025	0.7665618	10.6195868	-0.126	0.194	0.32	33.18620875
12	GLUTAMIC ACID	TDTX	-10.14479	0.7665618	10.9113518	-0.136	0.194	0.33	33.06470242
11	DOPAMINE	TDTX	-8.867786	0.7665618	9.6343478	-0.098	0.194	0.292	32.99434178
10	GABA	GABA	-9.561541	0.9385893	10.5001303	-0.14	0.18	0.32	32.81290719
9	TDTX	DOPAMINE	-9.253616	0.1988791	9.4524951	-0.105	0.189	0.294	32.15134388
8	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.867786	0.1988791	9.0666651	-0.098	0.189	0.287	31.5911676
7	ADRENALIN	TDTX	-8.998369	0.7665618	9.7649308	-0.117	0.194	0.311	31.39849132
6	GABA	TDTX	-9.561541	0.7665618	10.3281028	-0.14	0.194	0.334	30.92246347
5	TDTX	ADRENALIN	-9.253616	0.09176242	9.34537842	-0.105	0.198	0.303	30.84283307
4	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948424	-0.1294475	8.8189765	-0.145	0.141	0.286	30.83558217
3	HISTAMINE	TDTX	-9.190549	0.7665618	9.9571108	-0.134	0.194	0.328	30.35704512
2	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998369	0.09176242	9.09013142	-0.117	0.198	0.315	28.85756006
1	SEROTONIN	TDTX	-8.948424	0.7665618	9.7149858	-0.145	0.194	0.339	28.65777522

TABLA 12 COMPORTAMIENTO DE LA BATRACOTOXINA

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
28	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.241984	1.034277	10.276261	-0.028	0.105	0.133	77.2651203
27	BCTX	NORADRENALINE	-8.750794	-0.00427538	8.74651862	-0.099	-0.222	0.123	71.10990748
26	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.151818	-0.00427538	9.14754262	-0.083	-0.222	0.139	65.80965914
25	BCTX	ACETYLCHOLINE	-8.750794	1.034277	9.785071	-0.099	0.105	0.204	47.96603431
24	ACETYLCHOLINE	BCTX	-9.241984	0.3455286	9.5875126	-0.028	0.177	0.205	46.76835415
23	NORADRENALINE	BCTX	-9.151818	0.3455286	9.4973466	-0.083	0.177	0.26	36.52825615
22	BCTX	HISTAMINE	-8.750794	0.675378	9.426172	-0.099	0.163	0.262	35.97775573
21	BCTX	SEROTONIN	-8.750794	-0.1294475	8.6213465	-0.099	0.141	0.24	35.92227708
20	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.14479	0.5059321	10.6507221	-0.136	0.161	0.297	35.86101717
19	BCTX	GLUTAMIC ACID	-8.750794	0.5059321	9.2567261	-0.099	0.161	0.26	35.60279269
18	BCTX	GABA	-8.750794	0.9385893	9.6893833	-0.099	0.18	0.279	34.7289724
17	GLYCINE	GLYCINE	-9.853025	0.8744405	10.7274655	-0.126	0.188	0.314	34.16390287
16	GLYCINE	BCTX	-9.853025	0.3455286	10.1985536	-0.126	0.177	0.303	33.65859274
15	BCTX	GLYCINE	-8.750794	0.8744405	9.6252345	-0.099	0.188	0.287	33.53740244
14	GLUTAMIC ACID	BCTX	-10.14479	0.3455286	10.4903186	-0.136	0.177	0.313	33.51539489
13	DOPAMINE	BCTX	-8.867786	0.3455286	9.2133146	-0.098	0.177	0.275	33.50296218
12	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.190549	0.675378	9.865927	-0.134	0.163	0.297	33.21860943
11	BCTX	BCTX	-8.750794	0.3455286	9.0963226	-0.099	0.177	0.276	32.95769058
10	GABA	GABA	-9.561541	0.9385893	10.5001303	-0.14	0.18	0.32	32.81290719
9	ADRENALIN	BCTX	-8.998369	0.3455286	9.3438976	-0.117	0.177	0.294	31.78196463
8	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.867786	0.1988791	9.0666651	-0.098	0.189	0.287	31.5911676
7	GABA	BCTX	-9.561541	0.3455286	9.9070696	-0.14	0.177	0.317	31.25258549
6	BCTX	DOPAMINE	-8.750794	0.1988791	8.9496731	-0.099	0.189	0.288	31.07525382
5	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948424	-0.1294475	8.8189765	-0.145	0.141	0.286	30.83558217
4	HISTAMINE	BCTX	-9.190549	0.3455286	9.5360776	-0.134	0.177	0.311	30.66262894
3	BCTX	ADRENALIN	-8.750794	0.09176242	8.84255642	-0.099	0.198	0.297	29.77291724
2	SEROTONIN	BCTX	-8.948424	0.3455286	9.2939526	-0.145	0.177	0.322	28.86320683
1	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998369	0.09176242	9.09013142	-0.117	0.198	0.315	28.85756006

ECUACIONES

Para el cálculo del coeficiente de transferencia de electrones (ETC) de cada molécula simulada:

$$ETC = \frac{(HM - LM)}{((E -) - (E +))}$$

DONDE

ETC -coeficiente de transferencia de electrones

HOMO HM -valor más alto de los orbitales moleculares

LUMO LM-valor más bajo de los orbitales moleculares

(E-) -valor del potencial negativo de la distribución de la carga en la molécula

(E+) -valor del potencial positivo de la distribución de la carga en la molécula

AGRADECIMIENTOS

Para comenzar quisiera agradecer a la UPAEP, en específico al departamento de Posgrados por permitirme usar los espacios físicos para generar ideas y conocimiento al servicio de la sociedad. Al posgrado en ciencias de la ingeniería biomédica y todos los que lo conforman por permitirme ser parte de este proyecto. Al Dr. Manuel Gonzales Pérez por facilitarme el software que use para desarrollar mi investigación de tesis, sin el cual hubiese sido imposible realizar mi trabajo. Al laboratorio de biomédicas por permitirme realizar horas de servicio e investigación. De manera externa al departamento de ciencias biológicas de la UDLAP por prestarme asesoría para dentro de mi investigación, y aunque no hubo colaboración directa fueron varios de gran ayuda para generar el conocimiento necesario que requirió esta tesis. Finalmente gracias a mis asesores de tesis, Dr. Genaro y Dra. Diana Medel por brindarme su apoyo en el desarrollo de mi tesis. Esperando que mi investigación sea de impacto y sirva como investigación de referencia para el desarrollo de la química computacional.

CAPITULO 1 Introducción

1. Introducción

De los animales marinos considerados con peor carácter es sin duda uno de ellos el pez globo, el cual muestra características muy particulares, como el hincharse al sentirse en peligro, exponiendo sus afiladas espinas, o que su carne es altamente venenosa, ya que produce principalmente Tetrodotoxinas (TTX), Saxitoxinas (STX) y algunas especies Batracotoxinas (BTX) venenosas, entre otros compuestos, las cuales, causan síntomas a nivel nervioso y muscular. A pesar de todo esto en Japón, el pez globo es uno de los platillos más exquisitos y exóticos que se consumen. (Leao et al 2018) En México existe al igual que en Asia lugares donde se consumen especies marinas con una indicada presencia de estas moléculas consideradas neurotoxinas y altamente peligrosas, siendo letales en dosis moderadas. así pues cada año se dan gran cantidad de casos por intoxicación por TTX, STX y BTX, pero no todas se registran ante el sector salud. En la península de Baja California se han reportado varios en los últimos 28 años, de los cuales 16 llegaron a la muerte. Este tipo de toxinas no presentan un riesgo a la salud pública, sin embargo entre la gente que los consume, esto se hace de manera regular bajo la creencia que en concentraciones muy bajas las neurotoxinas de estas especies no presentan daño a la salud humana. La neurotoxicidad medica reportada, se sabe que el toxico afecta a la transmisión nerviosa y contracción muscular. La dosis letal mínima es de 0.02mg/kg, y la ingestión de un pez pequeño puede ser mortal. (Nagashima et al 2016) Estos compuestos actúan bloqueando los canales de sodio de las células, produciendo insensibilidad nerviosa y parálisis muscular ocasionando la muerte. (Cocca Marcelo 2006) Inicialmente se atribuía la presencia de la TTX exclusivamente al pez globo. Sin embargo, desde su hallazgo casual en 1964 en un anfibio (tritón de California) en Estados Unidos, la toxina ha sido aislada en otras especies tanto terrestres, como marinas, desde sapos, pulpos, estrellas de mar, cangrejos, hasta algunos tipos de pez volador. Muchas de estas especies siendo parte de la dieta regular de muchas personas en Asia principalmente. Actualmente la mayoría de las intoxicaciones se producen por preparaciones, consumo casero o por la adquisición del pez en áreas no comerciales. Su manipulación para el consumo está tan controlada en

Japón, que solo puede llevarse a cabo por cocineros autorizados que retiran cuidadosamente las vísceras del pez (con mayor contenido de toxina) y cortan las partes menos afectadas en porciones muy finas para reducir así la cantidad de toxina que pudiera ser ingerida por el comensal. No existe antídoto y las principales medidas a seguir en la actualidad son, el lavado gástrico y el uso de carbón activado en caso de que el paciente llegue en los primeros 30 minutos tras la ingesta del pescado, y las medidas de soporte vital en casos avanzados y graves (Hwang et al 2007). Sin embargo se están desarrollando múltiples estudios en busca de una terapia válida, una vez los síntomas están establecidos. Por esta razón es que encontrar explicación de los mecanismos de acción de estas y otras toxinas más allá de las explicaciones fisiológicas convencionales, usando la química teórica puede ser una herramienta muy útil para la investigación en tratamientos más específicos. La química cuántica a nivel biomédico podría ser muy útil para predecir reacciones en sistemas controlados, y para dar indicaciones de posibles interacciones químicas que se puedan dar entre compuestos. Esta tesis se sustenta en la utilización de una herramienta como la química computacional para medir posibles interacciones moleculares entre las neurotoxinas presentes en estas especies animales que son de consumo público y estructuras neurotransmisoras. En la discusión de esta tesis, se argumenta el impacto que podría generar en la salud pública por una larga exposición debido al consumo no letal de estas neurotoxinas, más específicamente en relación con las interacciones degenerativas sobre la estructura electrónica de las moléculas neurotransmisoras.

1.1 Hipótesis

Existen interacciones electrónicas entre cualquier compuesto molecular, no siendo diferente a interacciones entre neurotransmisores y neurotoxinas. Y dependiendo que estructura neurotransmisora sea la que interaccione con la familia de neurotoxina; tetrodotoxina, saxitoxina y batracotoxina habrá un descriptivo de estas interacciones que muestre las tendencias posibles que pueden generarse en el sistema de interacción electrónica molecular neurotransmisor-neurotoxina y esto podría talvez tener un efecto químico real al generar un desplazamiento indeseado de densidad electrónica, afectando en base a teorías clásicas y cuánticas de química la reactividad neuroquímica (cálculo de altas interacciones moleculares electrónicos) de ciertos neurotransmisores. Esto de manera independiente de concentración, dosis, o bloqueo de canales iónicos en la membrana celular, de las neurotoxinas tetrodotoxina (TTX), saxitoxina (STX) y batracotoxina (BTX) y solamente indicando un predisposición positiva o negativa a que esto suceda. Lo cual podría ser un buen indicio de los mecanismos químicos (oxido-reductivos) que guían a ciertas neurotoxinas a interferir con procesos neuronales claves a largo plazo, sin abordar en el área de la fisiología o química clínica convencional, y presentando una aproximación distinta usando modelos de química teórica computacional cuántica.

1.2 Objetivo general

Usar un método de química teórica o computacional semi-empírico PM3 para predecir dentro de parámetros bipolares, si se llevara a cabo una reacción o interacción molecular oxidativa u interacción molecular reductiva entre tres neurotoxinas (STX, BTX Y TTX) y los neurotransmisores (Acetilcolina, norepinefrina, serotonina, dopamina, adrenalina, GABA, glutamato, histamina y glicina), y medir las interacciones usando un coeficiente de transferencia de electrones.

1.3 Objetivos específicos

- Construir y medir usando el software Hyperchem las moléculas correspondientes, tanto neurotransmisores como las neurotoxinas, para poder obtener los parámetros de los orbitales moleculares de más alta y baja ocupación (HOMO y LUMO), además de la distribución de carga negativa y positiva dentro de la molécula (E^- y E^+) usando un método semi-empírico parametrizado PM3.
- Usar el coeficiente de transferencia de electrones para calcular en base a las posibles oxidaciones y reducciones que pueda generar cada uno de los compuestos simulados o contruidos de manera teórica, que interacciones tendrá un valor más alto cuando se simula la reacción química o interacción electrónica molecular entre las tres neurotoxinas y cada uno de los nueve aminoácidos estudiados.
- Hacer una comparación y establecer las posibles correlaciones o interacciones más probables, además del plausible comportamiento como reductor u agentes oxidantes de cada uno de los neurotransmisores y como estos pueden indicarnos como los anteriores compuestos están en mayor o menor medida predispuestos a ser atacados por el TTX, STX y BTX.

1.4 Propósito y objetivo de la investigación

A pesar de toda la información de la que disponemos sobre la Tetrodotoxina (TTX), Saxitoxina (STX) y Batracotoxina (BTX). Y conocemos algunos mecanismos para describir su efecto neurotóxico a bajas y altas concentraciones. (Hwang et al) El uso de la química teórica aporta el valor agregado de la predictividad en sistemas simples, basados en principios fundamentales de la física cuántica, aplicados en sistemas moleculares que no hacen una descripción tan compleja como los mecanismos bioquímicos convencionales, y lo simplifican a interacción, dando descriptores como los usados en esta tesis, que es un índice de la probabilidad de que se lleva a cabo reacción química o más precisamente una interacción electrónica molecular efectiva. Los neurotransmisores, las sustancias químicas endógenas que permiten la neurotransmisión o mensajes químicos, estarán en interacción directa con cualquier toxina que entre en el cuerpo humano. (Reuter 1983) Si TTX, STX y BTX se encuentran en concentraciones muy grandes, esto sería letal al desencadenar toda una serie de reacciones que destruirían el equilibrio en el sistema nervioso, pero en concentraciones muy bajas y de largo plazo, podrían afectar también al sistema nervioso, al constantemente estar atacando (oxidando o reduciendo) neurotransmisores esenciales para todas nuestras funciones vitales. El enfoque de este estudio fue medir la interacción electrónica molecular a través del coeficiente de transferencia de electrones, entre varios neurotransmisores y el TTX, STX y BTX. Usando un modelo de cálculo cuántico semi-empírico. Para con esta información verificar interacciones moleculares que puedan positivamente influir en un tipo de interacciones indeseables, entre las neurotoxinas y neurotransmisores, aunque las neurotoxinas estén en cantidades muy bajas, ya que en cantidades muy altas, estas claramente presentan un riesgo a la salud humana, y si se da un consumo de estas toxinas de manera prolongada, se puedan generar patologías, o afectaciones al sistema nervioso, que este tesis no busca describir, más bien indicar si con la química cuántica podemos hacer predicciones que concuerden con lo observados clínicamente y puede ser esta técnica usada en compuestos cuyos mecanismos bioquímicos para afectar a las células no sean bien conocidos.

1.5 Justificación y viabilidad de la investigación

El objetivo de esta tesis fue usar la química teórica por medio de estudios semi-empíricos computacionales para medir que moléculas neurotransmisoras se verán más atacadas por las neurotoxinas STX, BTX Y TTX independientemente de la concentración y clasificación de la dosis letal. La justificación de esta investigación se da porque al existir mecanismos bioquímicos y observaciones clínicas bien sustentadas, si la modelación computacional puede equiparar estos resultados, no solo se pueden dar explicaciones alternativas a las interacciones del TTX, STX y BTX sobre neurotoxinas y células del sistema nervioso, además se podrían predecir interacciones cuyos mecanismos bioquímicos y observaciones clínicas no sean claras, y así con un sustento matemático computacional se podrían hacer estimaciones relativamente certeras en relación a cualquier molécula o compuesto que pueda ser de interés para la salud publica sus posibles afectaciones al ser humano. Sin olvidar que los costos de las modelaciones y métodos cuánticos computacionales son mucho más baratos. Y esto ya por si solo es una ventaja sobre investigaciones in vivo en in vitro. En esta tesis, se midieron posibles interacciones que potencialmente tengan repercusiones que afecten los sistemas del cuerpo humano, y cuya experiencia medica indica que las afecciones son menores, pero que molecularmente te estén causando reacciones que puedan ser perjudiciales para el ser humano. El fácil acceso a herramientas especializadas de química cuántica en relación a las herramientas de los estudios clásicos genera una viabilidad relevante y que fue decisiva para la realización de esta tesis, además de que modelos teóricos son han sido muy útiles en estudios *in sílice*. La teoría del coeficiente de electrones ha sido aplicada en ciertos sistemas y ha coincidido con las observaciones experimentales, proveyendo una validación teórica muy útil que respaldado con las investigaciones con técnicas clásicas. (López et al 2018) Con esta se podrían generar modelos matemáticos de predicción que generen información de mecanismos que estén llevándose a cabo en por ejemplo y como es este caso, la posible interacción efectiva entre alguna neurotoxina y neurotransmisores u otras moléculas de interés médico.

1.6 Alcances y limitaciones de la investigación

La química cuántica está limitada al estudio de moléculas no iónicas, es decir de moléculas sin carga neta positiva o negativa, por lo que se idealiza el comportamiento de los neurotransmisores estudiados, es sabido que varios actúan como ácidos o como bases, o lo que es lo mismo tienen una carga, la primera limitación es idealizar el comportamiento como moléculas neutras. La segunda y más importante limitación es la de asumir un sistema cerrado entre neurotoxinas y neurotransmisor, sin tomar en cuenta todas las interacciones electrónicas moleculares que existen en el sistema biológico completo. Sin embargo, la evidencia y experiencia científica nos indica que el usar modelos idealizados no disminuye el impacto o desacredita los estudios o resultados obtenidos, ya que la ciencia se base por completo en modelos ideales, que son válidos si concuerdan o se acercan a los resultados experimentales o en este caso las observaciones médicas. (Bartlett & Musial 2007) Esta segunda limitación, aunque es la que más afecta el valor real del número que se debe obtener, sigue respetando la tendencia que se generan con los cálculos del estudio realizados, por ende, debe y es tomada como válida en esta tesis. Esta investigación encontró las tendencias o correlaciones que existen entre la BTX, STX Y TTX con los neurotransmisores más importantes, y estas indicaron que tan posibles y fuerte es la interacción entre los tres neurotransmisores usados y cada una de las neurotoxinas, por medio de uso del coeficiente de transferencia de electrones que a su vez está basado en la teoría de orbitales moleculares y modelos de física cuántica. Para así poder hacer las inferencias de conclusión y las discusiones de los problemas a nivel de la salud humana que podrían causar estas interacciones, y solidificar los estudios de química cuántica y su uso en sistemas biológicos macromoleculares. Para efectos de esta tesis sin importar si es muy bajo el consumo de estas toxinas, aun se podrían y será parte de este estudio analizarlo, generar interacciones moleculares efectivas, que son descritas por parámetros de energía y distribución de densidad de carga y electrónica. Con la limitación del estudio de sistemas aislados neurotransmisor-neurotoxina.

1.7 Impacto esperado de la investigación

El impacto de las investigaciones usando técnicas computacionales está en ser una herramienta para poder aproximarnos al estudio de fenómenos naturales, por medio de las ecuaciones más fundamentales de la física cuántica. En el caso de las técnicas semi-empíricas, utilizan no una base teórica al cien por ciento, más bien con la ayuda de datos experimentales los cálculos se van corrigiendo, y se van redirigiendo los resultados hasta un valor más cercano para que concuerden con los resultados experimentales. El método PM3 es uno de los métodos semi-empíricos más usados en la actualidad y se usó para obtener valores que describiesen las posibles interacciones electrónicas moleculares entre el conjunto de compuestos químicos estudiados. (Storer et al 1995) El impacto esperado de esta tesis es el de aplicar un método de química teórica a un fenómeno ya estudiado por la medicina, cuyas observaciones tiene un sustento empírico y clínico en relación con el efecto contra la salud y el sistema nervioso de neurotoxinas como el TTX, STX y BTX. Investigaciones usando química teórica o química computacional, proporciona resultados que podrían explicar con teoría de orbitales moleculares junto con el coeficiente de transferencia electrónicas, interacciones o reacciones químico-moleculares en sistemas aislados. (López 2018) Con descriptores de propiedades electrónicas de las moléculas neurotransmisoras y neurotoxinas medidos con el software Hyperchem, se estudió las tendencias en las interacciones electrónicas moleculares, o interacciones efectivas entre ambos grupos de moléculas y así llegara a conclusiones sustentadas, en datos en sistemas aislados contruidos con técnicas computacionales. Para comprobar, que pese a que se consumen alimentos de origen animal con bajas cantidades de compuestos neurotóxicos como el TTX, STX y BTX, se están generando interacciones moleculares entre estos y si el coeficiente que describe estas interacciones en un sistema aislado tiene un valor muy alto, se llevara a cabo oxidaciones o reducciones químicas que podrían generar alteraciones en los neurotransmisores, que son clave para el funcionamiento del sistema nervioso. Y tal vez podrían causar posibles daños a sistemas macromoleculares y generar efectos médicos observables a largo plazo.

1.8 Bioética

La química cuántica llamada también llamada química teórica, por su misma naturaleza conceptual, se limita a la aplicabilidad de estos métodos dentro de un papel meramente matemático computacional. Esto a primera instancia no debería causar problemas éticos. Lo cual en la temporalidad presente es completamente cierto, sin embargo, para posibles investigaciones, continuaciones de las aplicaciones de este método, la bioética tomara una fuerza muy grande. Debido a que los métodos computacionales cuánticos se limitan a simulaciones o predicciones en sistemas biológicos más complejos de lo que en software se construye, de inicio existen muchos vacíos, donde la simulación va a tener una limitante muy grande cuando se quieran extrapolar los datos a sistemas biológicos complejos. Y aunque no debería cambiar la respuesta o conclusiones del estudio sobre el sistema. El problema se presentará cuando se quiera probar un estudio posterior basado casi en su totalidad en este. Ya que no se podrán cubrir todos los puntos de seguridad que se requieren para los potenciales pacientes. La experimentación de efectos de bajas concentraciones de potentes neurotoxinas, aunque se dé de manera cotidiana en países de Asia, no se podrían estudiar in vivo, debido a que no habría cantidad suficientes de información, se tendrían a antes que proceder a otro tipo de estudios que complementen los datos acerca de la respuesta del sistema biológico en el laboratorio para ahora si aplicarse al estudio en pacientes. Para solucionar este tipo de problemas a futuro que en su momento causarían conflictos bioéticos debido a que una limitante de la información en los investigadores causara una limitante mayor de información en los pacientes y voluntarios como podría ser previsible desde este momento. La solución específica dentro del marco de esta investigación no es en realidad necesaria en el aspecto de que, al ser una simulación computacional, nunca hubo riesgo dentro del experimento. Sin embargo, la veracidad de los resultados por si sola es cuestión de ética, debido a que el estudio por completo está basado en simulación computacional (*in silice*). Y los resultados pueden ser diferentes a lo investigado en pruebas in vitro.

CAPITULO 2 Marco Teórico

2. Métodos de la química cuántica

La química computacional nace con la necesidad de comprender aspectos importantes que no se pueden resolver de forma práctica, como lo es conocer estados intermediarios en reacciones que se efectúan rápidamente, conocer el comportamiento de un material a temperaturas muy altas que son muy difíciles de alcanzar en un laboratorio, o simplemente calcular propiedades en sistemas de alto costo. (Valles-Sánchez et al 2013) Tomando en cuenta estos aspectos, la química computacional es una aplicación de las nuevas tecnologías electrónicas y las matemáticas para comprender un sistema y es utilizada, por estudiantes y profesionistas en áreas afines, como método de estudio y aprendizaje debido a que es parte de los materiales educativos computacionales en donde se aprovechan los recursos tecnológicos para la comprensión de la química (Cataldi et al 2009). Anteriormente, la química teórica explicaba fenómenos químicos mediante la física clásica, sin embargo, su investigación y su desarrollo fue innovándose hasta incluir en ella la física cuántica, la cual se basa en las ecuaciones de Erwin Schrödinger, incluyendo cálculos y matemáticas avanzadas que requerían el uso de herramientas para su resolución. Pero fue hasta inicios de los años setenta cuando los modelos cuánticos fueron utilizados para resolver y calcular propiedades moleculares (Cuevas et al 2009). Gracias al aumento y desarrollo de tecnología en el área informática, la química teórica ha evolucionado a un aspecto computacional, de ahí el nombre de química computacional, que trata de resolver los problemas clásicos de la química teórica, así como los problemas que surgen con los avances de esta, mediante el uso de un ordenador. Esta disciplina incluye aspectos como, el modelado molecular, métodos computacionales, diseño molecular asistido por ordenador, las bases de datos químicas, el diseño de síntesis orgánica, la búsqueda de datos en bases químicas o control de equipo para análisis químico (Suárez 2012). El objetivo principal de la química computacional es predecir todo tipo de propiedades moleculares de sistemas químicos utilizando la fisicoquímica, la física molecular y la física cuántica, y emplea una gran variedad de técnicas teóricas en constante desarrollo. Muchas herramientas de la

química computacional pueden ser aplicadas por todo tipo de científicos. (Sax 2008). Dentro de los métodos de cálculo de mecánica cuántica tenemos los semi-empíricos y los ab initio, así como el método de la teoría del funcional de la densidad (DFT). Los tres métodos anteriormente mencionados junto al método de mecánica molecular son los más utilizados en la química computacional y existen muchas derivaciones, correcciones, colaboraciones y mejoras de ellos, pero el principio es el mismo. Los métodos de ab initio resuelven de modo aproximado la ecuación de Schrödinger para obtener la energía y función de onda electrónica del sistema de interés, sólo utilizan información de las constantes físicas fundamentales. Los métodos semi-empíricos emplean parámetros cuyos valores se ajustan para concordar con los datos experimentales de cálculos ab initio; el método del funcional de la densidad no intenta calcular la función de onda molecular como los dos métodos anteriores, sino que calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular y la energía electrónica molecular a partir de ella. (Leach A. 2001, Levine 2001, Ramachandran K y col 2008, Young D. 2001). Dentro de los métodos semi-empíricos, existen varias aproximaciones para calcular la estructura electrónica de una molécula. El más antiguo es el llamado Desprecio Completo del Traslape (CNDO en inglés). Como su nombre lo dice, este método supone que el traslape diferencial siempre vale cero. Posteriormente surgió otro esquema llamado Desprecio Intermedio del Traslape (INDO en inglés), el cual toma en cuenta interacciones con átomos un poco más lejanos. Prácticamente todos los Hamiltonianos en uso son perfeccionamientos de INDO, algunos ajustados para aplicaciones muy específicas, p. ej., ZINDO, desarrollado por Michael Zerner, es un hamiltoniano especial para cálculos de cantidades espectroscópicas. Posteriormente surgió el método de Desprecio intermedio de diferencial modificado, (MNDO por sus siglas en inglés), el método AM1 (Modelo Austin 1) y PM3 (Método de parametrización 3). Estos tres últimos (MNDO, AM1 y PM3) todavía tienen amplia utilización en química computacional. Cabe resaltar que para este estudio se utilizó el método PM3, que se ha usado en varios estudios para predecir la estructura más probable de compuestos químicos, dando información fiable teórica de estructuras cristalina y enlaces entre átomos. (Angulo-Cornejo 2014)

2.1 Los neurotransmisores

La adrenalina y la noradrenalina son neurotransmisores de catecolamina producidos por el sistema nervioso. También se conocen como epinefrina y norepinefrina. La adrenalina es liberada por el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal y está involucrada en varias funciones fisiológicas, incluyendo la regulación de la presión arterial, la vasoconstricción, la estimulación cardíaca y la regulación de los niveles de glucosa en sangre. (Wiese 2010) La norepinefrina o noradrenalina es una catecolamina con múltiples funciones que incluyen como hormona y neurotransmisor. Como hormona del estrés, la norepinefrina afecta partes del cerebro donde se controlan las acciones de atención y respuesta. Junto con la epinefrina, la norepinefrina también subyace a la respuesta de luchar o huir, aumentando directamente la frecuencia cardíaca, provocando la liberación de glucosa de los depósitos de energía y aumentando el flujo sanguíneo al músculo esquelético. La norepinefrina también puede suprimir la neuro inflamación cuando se libera difusamente en el cerebro desde el locus ceruleus⁶. La acetilcolina en el cerebro altera la excitabilidad neuronal, influye en la transmisión sináptica, induce la plasticidad sináptica y coordina la activación de grupos de neuronas. Como resultado, cambia el estado de las redes neuronales en todo el cerebro y modifica su respuesta a las entradas internas y externas: el papel clásico de un neuromodulador. (Picciotto 2012) La dopamina es un neurotransmisor de monoamina. La dopamina se produce en las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral de la sustancia negra, el cerebro medio y el núcleo arqueado del hipotálamo. En la periferia, la dopamina se encuentra en el riñón, donde funciona para producir vasodilatación renal, diuresis y nutriereis. Las neuronas de la dopamina están más ampliamente distribuidas que las de otras monoaminas y se encuentra en el hipotálamo, el bulbo olfativo, la sustancia negra del cerebro medio y el área tegmental ventral y en el peri acueducto gris y la retina. Debido a la extensa localización del receptor de dopamina en las áreas cerebrales y su papel en una amplia gama de funciones, la disfunción dopaminérgica ha sido implicada en la fisiopatología de la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), los trastornos del espectro autista, el trastorno por déficit de atención e

hiperactividad (TDAH), el síndrome de Tourette, la dependencia de sustancias, la enfermedad de Parkinson y otros trastornos. (Heyman David, 2010) Finalmente, el glutamato es un aminoácido no esencial, un importante sustrato bioenergético para la proliferación de células normales y neoplásicas, y un neurotransmisor excitador que participa activamente en las vías de señalización biosintéticas, bioenergéticas, metabólicas y oncogénicas. La señalización de glutamato activa una familia de receptores que consiste en receptores de glutamato metabólico. Es de suma importancia resaltar que esta tesis no existe para describir efectos médicos que las toxinas como TTX, STX y BTX puedan causar, provocando alguna falla en alguna de las funciones elementales previamente mencionadas. Es un punto de exclusión sumamente relevante ya que esta tesis simulo y construyo en base a su distribución electrónica a los neurotransmisores (Acetilcolina, norepinefrina, serotonina, dopamina, adrenalina, GABA y glutamato) en estructuras simples no iónicas en un software de modelaje químico computacional (HyperChem) al igual que a las neurotoxinas que se describirán a continuación y se medirán con parámetros de densidad y distribución electrónica, las posibles interacciones electrónicas que puedan ser efectivas y tengan una tendencia a suceder más probablemente en sistemas neurotransmisor-neurotoxina, con el fin de sustentar la tesis que la sin importar la dosis que se consume de estas neurotoxinas, a largo plazo podrían talvez generarse efectos clínicos observables, por el mal funcionamiento y desbalance de algunas de las tantas funciones elementales de los neurotransmisores. Por ejemplo y para describir el mecanismo de moléculas neurotóxicas como el botulinium (BoNT, serotipos A-G) y el tétanos (TeNT) sobre la liberación de neurotransmisores. Después de unirse a aceptores de membrana específicos, BoNTs y TeNT se internalizan a través de endocitosis en terminales nerviosas. Posteriormente, su cadena ligera (una endopeptidasa dependiente de zinc) se transloca al compartimento citosólico, donde escinde una de las tres proteínas esenciales involucradas en la maquinaria exocitótica: proteína de membrana asociada a vesículas (también denominada sinaptobrevina), syntaxina y proteína asociada a sinaptosomal de 25. kDa. (Humeau et al) Todos los procesos de neurotransmisor-neurotoxina siguen un complejo esquema de señalizaciones y mecanismos estero químicos precisos y bien definidos, en un ambiente fisiológico específico. Esta tesis aisló

este sistema neurotransmisor-neurotoxina, de su medio ambiente fisiológico, y se centró en la primera parte del mecanismo, asumiendo que el compuesto ya entro al interior de la membrana (los mecanismos conocidos, nos permiten asumir que los neurotransmisores como el TTX, pueden acoplarse a aceptores de membrana) y que en cantidades suficientes va a encontrarse en el camino con los neurotransmisores liberados. Teniendo una interacción química, que podemos describir usando nuestros modelos de química teórica, y métodos de estudios semi-empíricos, para medir y calcular valores de distribución electrónica y carga, en un sistema aislado neurotransmisor-neurotoxina. La histamina regula a nivel pre y postsináptico diversas funciones del Sistema Nervioso de los mamíferos, el cual expresa de manera abundante tres (H1, H2 y H3) de los cuatro receptores a histamina acoplados a proteínas G descritos a la fecha (H1-H4). La regulación por el receptor H3 de la liberación de estos neurotransmisores y neuromoduladores, tanto en condiciones normales como patológicas, sugiere que los fármacos que actúen sobre dicho receptor pueden tener uso terapéutico en alteraciones diversas como los trastornos del sueño, las arritmias cardiacas causadas por isquemia, la migraña, la obesidad, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia. (Aquino-Miranda, 2012). La glicina de la dieta protege al organismo frente a shock tanto por pérdida sanguínea como por endotoxinas, reduce la concentración de alcohol en el estómago y aumenta la recuperación de la hepatitis producida por alcohol, disminuye el daño hepático inducido por fármacos hepatotóxicos y bloquea la apoptosis y en el riñón disminuye la nefrotoxicidad originada por el fármaco inmunosupresor ciclosporina A y previene la hipoxia y la formación de radicales libres. Además puede ser útil en otras enfermedades con procesos inflamatorios ya que disminuye la formación de citoquinas (Matilla B et al, 2002)

2.2 Las neurotoxinas

Tetrodotoxina, saxitoxina y batracotoxina son químicos tóxicos muy conocidos, afectan el sistema nervioso, el sistema respiratorio, el sistema cardiovascular, entre otros. (Roy y Narahashi 2002) La tetrodotoxina se puede encontrar en varias especies de peces,

cangrejos y es producida por las bacterias pseudomonas. La saxitoxina se conoce comúnmente como toxina paralítica, producida naturalmente por varias especies marinas y de agua dulce. La batracotoxina se usa para envenenar dardos. Todos los primeros son alcaloides esteroideos. (Ritchie et al 2000) En la mayoría de los casos en los que los humanos han sido afectados por las toxinas, no hay antídoto que pueda inhibir efectivamente ni TTX, ni STX, ni BTX. Algunos estudios han demostrado la acción de las toxinas sobre los canales iónicos celulares, los potenciales de acción y los sitios de unión. Algunos estudios sugirieron que la tetrodotoxina, el veneno del pez globo, bloquea la conducción de nervios y músculos a través de su inhibición selectiva del mecanismo transportador de sodio. (Narahashi et al 1994) Por lo tanto, la tetrodotoxina, en concentraciones muy bajas, bloquea la acción potencial de producción a través de su inhibición selectiva del mecanismo de transporte de sodio, manteniendo intacto el mecanismo de transporte de potasio. Las toxinas actúan sólo desde el exterior y no cuando se perfunden dentro de los axones. (Moore et al 1994) Los experimentos cinéticos de equilibrio y velocidad muestran que la unión de toxinas implica una interacción reversible uno a uno con un receptor externo para bloquear el canal. Las batracotoxinas pueden modificar las propiedades de los canales de Na^+ por voltaje. (Wiese 2010) El marco teórico está en general bien definido, sin embargo la ventaja de usar modelos cuánticos, y en específico en esta tesis el ETC, nos permitiría estandarizar un modelo de medición de interacciones entre cualquier biomolécula o estructura. Y si además se toma en cuenta el rápido avance de los sistemas computacionales, esto nos podría permitir en algunas décadas simular sistemas biológicos completos, eliminando la necesidad de herramientas o laboratorios con equipos costosos e investigaciones muy largas.

2.3 Pozos cuánticos y orbitales moleculares

La cuantización de la energía es uno de los conceptos más importantes de la mecánica cuántica, ya que explica las propiedades de los átomos o moléculas que constituyen la materia. (Tang 2005) Para calcular los niveles de energía, es necesario resolver la ecuación de Schrödinger para la función potencial especificada, que en muchos casos

carece de solución analítica sencilla. (Bernevig 2006) Por simplicidad, se elige un modelo de átomo un pozo de potencial o pozo cuántico que indica que el estado de menor energía será el más estable y posible a permanecer en reposo. En la teoría del coeficiente de transferencia de electrones es clave debido a que este analiza la probabilidad de interacción molecular en base a diferencias de potencial y de los niveles entre orbitales moleculares que indiquen el estado más bajo de energía y por ende la interacción electrónica molecular oxidativa más probable. (López 2018) El tratamiento matemático que utiliza la mecánica cuántica para el cálculo de los orbitales moleculares es el método de la combinación lineal de orbitales atómicos, que considera que el orbital molecular, es el resultado de la combinación lineal, es decir, una suma o una resta, de los dos orbitales atómicos implicados. (Junquera 2001) La diferencia de niveles energéticos entre los orbitales más ocupados y menos ocupados, indican un ancho de banda entre orbitales que pueden ser medidos con estudios de química computacional. Cabe resaltar que esta teoría les da sustento y validez a los cálculos realizados con herramientas de química computacional.

2.4 Interacciones electrónicas moleculares

La amplia popularidad de la teoría de Lewis y de su versión mecano-cuántica, la teoría de enlace de valencia, permiten interpretar y predecir propiedades importantes de las moléculas de una forma muy simple. Ambos modelos asumen que en la unión entre dos átomos en una molécula interviene un par de electrones que se localiza entre ambos. El modelo de enlace de valencia interpreta dichos enlaces en términos del apareamiento de electrones alojados en sendos orbitales atómicos o híbridos de estos de cada átomo enlazado. (Reynolds 1999) La Teoría de Orbitales Moleculares (TOM) describe la situación electrónica de las moléculas en términos de orbitales moleculares cuyo papel en las mismas es similar al que cumplen los orbitales atómicos en los átomos. La característica fundamental de los orbitales moleculares es que se extienden entre todos los átomos de una molécula y los mantienen unidos. Los orbitales moleculares se suelen describir como combinaciones lineales de orbitales atómicos. (Alcañiz 2019) El coeficiente de transferencia de electrones describe los orbitales moleculares como una

combinación de la molécula completa, describiendo la dirección de las cargas en base a la dirección de la densidad electrónica, es una relación matemática que considera los orbitales atómicos individuales y la carga total combinada de las moléculas estudiadas, y en base a un coeficiente de referencia que describe tendencias entre moléculas y puede predecir que reacciones entre moléculas o intermoleculares son más fuertes en base a su distribución de electrones. (López 2018)

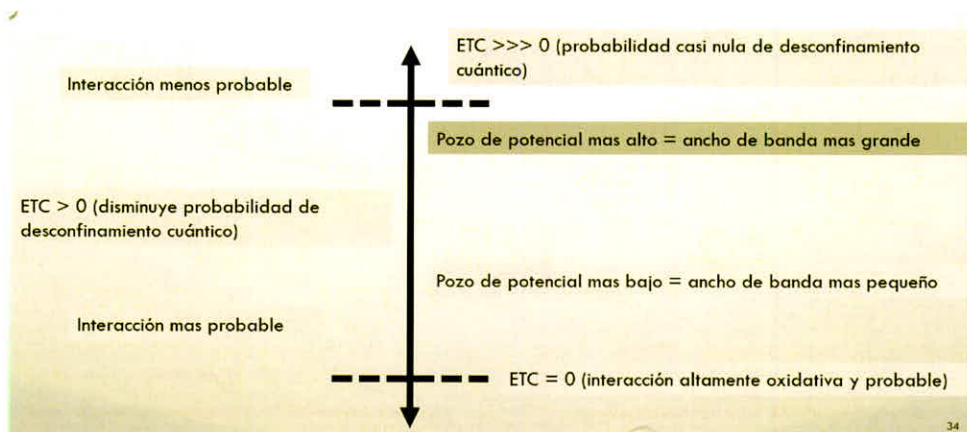


FIGURA 7 ESCALA DEL COEFICIENTE DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES

En la imagen anterior se observa la escala del coeficiente de transferencia de electrones (etc), que en base a los pozos cuánticos nos indica que mientras más próximo sea el valor a cero, tendremos una interacción altamente oxidante, solamente siendo observados valores tan pequeños en metales, y el pozo de cuántico o pozo de potencial es mas bajo (ancho de banda mas pequeño) e interacción molecular mas probable. Por otra parte el valor de etc mas alto indicaría un pozo de potencial mas alto (ancho de banda mas grande), donde la probabilidad de que se de un intercambio de orbitales o interacción es menor conforme mas grande el coeficiente de transferencia.

2.5 Toxicidad química vs Interacción molecular efectiva

La teoría de orbitales (TOM) en conjunto con el coeficiente de transferencia de electrones (ETC) describen las interacciones electrónicas moleculares. Sin embargo, es de vital importancia sustentar por que el estudio y uso de este modelo ideal puede ser usado para definir interacciones entre moléculas específicas como los neurotransmisores y las neurotoxinas TTX, BTX Y STX. El termino interacción molecular efectiva o interacción molecular destructiva es para separar las interacciones que de facto suceden cuando las neurotoxinas entran en contacto con los miles de estructuras del cuerpo humano. Y aislando en sistema y estudiando solamente interacciones entre dos moléculas se categoriza las moléculas en las que existen con menor magnitud, representados por un valor menor del coeficiente de transferencia de electrones (ETC) y las que existen con mayor magnitud o mayor valor de ETC, y se entiende por interacción molecular efectiva a la interacción con mayor magnitud o las que tienen mayor magnitud del coeficiente y por ende tienen una es más probable a suceder, sin ser un índice probabilístico como tal, pero que permite predecir mayores o menores interacciones entre los neurotransmisores y las neurotoxinas estudiadas. En principio una interacción molecular no indica una reacción química no menos una reacción toxica, más se puede limitar a un cálculo que indica la espontaneidad o tendencia de una reacción a suceder entre dos moléculas, por ende, se tiene que explicar la correlación usada en estos dos términos y como se puede extrapolar a sistemas biológicos de mayor tamaño. Los tóxicos son sustancias capaces de producir en un órgano o sistema de órganos lesiones estructurales o funcionales e incluso provocar la muerte. Sin embargo, potencialmente casi todas las sustancias conocidas pueden provocar daño y/o la muerte si están presentes en el organismo en una cantidad suficiente. Entonces “La dosis es la que determina que una cosa sea o no veneno”. O también se puede argumentar que “No hay sustancias inocuas, sólo hay formas inofensivas de manejarlas”. (Nagashima 2018) No es posible, por tanto, clasificar a las sustancias químicas como inocuas y tóxicas, sin embargo, se han creado grados de toxicidad, basados en la dosis letal (DL 50) que poseen un cierto valor práctico. Dosis letal (DL) es aquella cuya administración causa la muerte. Dosis Letal 50 (DL 50) es la

dosis que causa la muerte al 50% de los individuos que la reciben. (Nagashima 2018)

Existen varias clasificaciones de los grados de toxicidad. Estas clasificaciones se refieren exclusivamente a toxicidad aguda. Las moléculas estudiadas son sustancias que están reportadas tienen un alto nivel de toxicidad, sin embargo la base de esta tesis fue argumentar mediante evidencia de química teórica que aunque existan concentraciones muy bajas que en las escalas actuales no presentan riesgos aparentes de toxicidad, al existir interacciones moleculares entre las neurotoxinas y ciertos neurotransmisores que controlan funciones elementales y fundamentales, que además basadas en un ETC pueden ser en comparación con otras en un sistemas asilado, mucho más fuertes, se podría generar un movimiento de la estructura química que pusiese en marcha una serie de mecanismos fisiológicos y así afectar los sistemas de señalización y función del cuerpo o cualquiera de los sistemas que controlan los neurotransmisores que hayan tenido la interacción molecular altamente efectiva. Esta estudiado que los mecanismos moleculares de moléculas con un cierto grado de toxicidad modifican estructuras proteicas y general disfuncionalidades en la respiración celular (Gómez 2006) y otros mecanismos bioenergéticos. Por ende aunque la toxicidad química no depende de si hay una reacción entre moléculas, las interacciones moleculares efectivas si pueden ser parámetro de modificaciones en la distribución de las densidades electrónicas y por ende de las estructuras químicas elementales, que vía mecanismos oxido-reductivos, podrían generar desbalance (disparar una serie de reacciones en cadena) en el estado normal de los neurotransmisores y sus diversas funciones en el sistema nervioso, cuando neurotoxinas potentes como la TTX, STX, y BTX entran de manera regular al cuerpo humano, vía alimentación con especies marinas que contienen de manera natural estos compuestos.

CAPITULO 3 Metodología

3. Método semi-empírico PM3

Los métodos semi-empíricos deben su nombre a que a diferencia de los métodos *ab-initio* que dependen totalmente de cálculos computacionales, al usar bases de datos para afinar los cálculos de energía final en los átomos y enlaces químicos, los métodos semi-empíricos, son útiles para cálculos cuyos resultados esperados buscan que coincidan con datos experimentales. Esto sería una desventaja en simulaciones de estructuras moleculares o compuestos químicos por sí solos, ya que en ese caso se buscaría que los cálculos fuesen totalmente en base a modelos cuánticos. En el caso de esta tesis al buscarse una aproximación que puedan ser fácilmente comparables con sistemas macromoleculares y/o sistemas biológicos, sin olvidar las limitantes de la química computacional, los métodos semi-empíricos que utilizan datos experimentales son más indicados para esta investigación. De las varias aproximaciones de estos métodos, el método semi-empírico PM3 (tipo de parametrización del tipo 3), considera las energías de valencia molecular como la suma de las energías puramente electrónicas más las repulsiones núcleo-núcleo. Esto le permite al software Hyperchem tomar en cuenta la distribución de los orbitales atómicos y moleculares, al igual que la distribución de las cargas en los neurotransmisores o neurotoxinas, como datos puramente de energías de repulsión. Que soporta bien la teoría del coeficiente de repulsiones electrónicas, usado en esta tesis para medir las interacciones eléctricas entre las neurotoxinas y neurotransmisores, en un sistema aislado y puro. La ventaja de los métodos semi-empíricos MINDO y AM1, el PM3 es que tratan a la molécula como una colección de electrones de valencia y sus centros atómicos. Lo que como se acaba de mencionar es ideal para esta investigación que utiliza el coeficiente de transferencia de electrones, midiendo como primer parámetro, los niveles más altos y bajos de orbitales moleculares de enlace, que en consideración a la teoría de orbitales moleculares, indica que enlaces o interacciones de intercambio electrónicos son más energéticamente favorables. Así como el segundo parámetro que se midió en esta

investigación con el software, fue la polarización de cargas dentro de las moléculas construidas, siendo preciso las regiones con más negatividad de cargas moleculares o localización de la densidad electrónica, y la zona con una distribución electrónica menor o más positiva. Lo que indico la localización de los electrones que pueden interaccionar con moléculas vecinas. Sumando y tomando en cuenta estos dos parámetros, el ETC con la información de las fuerzas del núcleo y las de los electrones de valencia (electrones de enlace y anti-enlace en la TOM), y ubicando la probable distribución de cargas se logró obtener un coeficiente adimensional que en esta investigación se usó para comparar las tres neurotoxinas estudiadas, TTX, STX Y BTX y las posible interacción con los neurotransmisores analizados (Acetilcolina, norepinefrina, serotonina, dopamina, adrenalina, GABA, glutamato, histamina y glicina), indicando que interacción molecular entre las distribuciones electrónicas de cada compuesto (interacción electrónica molecular como se le llama en esta tesis), tendrá en un modelo aislado, el valor más alto del coeficiente ETC, lo que a nivel teórico indicaría una mayor predisposición a una interacción electrónica molecular o reacción química (sin ser necesariamente la medición de una reacción química) a suceder entre alguno de las tres neurotoxinas (TTX, STX Y BTX) y algunos de los compuestos neurotransmisores modelados.

3.1 Software utilizado

Para la realización de esta investigación se utilizó un método cuantitativo correlacional basado en técnicas de química computacional o método *in silico*, de manera más específica un método semi-empírico PM3. El software Hyperchem 8.0 (Hypercube, Multi-on para Windows, serie 12-800-1501800080 Multi-On, South 1236-301), se utilizó para realizar la simulación química de las moléculas. Se usaron varios equipos de cómputo, tanto de mesa como portátiles, con procesadores I5 e I7 de 8va generación, al igual que un procesador Ryzen5, lo que garantiza los cálculos cuánticos realizados por el software hayan sido obtenidos con potentes y fiables sistemas de cómputo. Para que la memoria RAM no fuese una variable que afectase la simulación, se usaron lo

equipos de cómputo, en modo avión, para que ninguna red Bluetooth, Wifi o de otro tipo interfiriesen con el procesamiento de las moléculas.

3.2 Diseño computacional de las moléculas

El alcance metodológico se limitó a diseñar en el programa los diferentes compuestos neurotóxicos y neurotransmisores. Se usó Hyperchem para la construcción y simulación paso a paso hasta conseguir la estructura química estable y estructuralmente correcta en su forma completa. Es importante destacar que las neurotoxinas y neurotransmisores con carga total negativa o positiva, tuvieron que ser contruidos de forma neutral o sin carga, adicionando o quitando protones hidrogeno para completar las cargas neutras. Debido a la limitante del software de simular moléculas en estado neutro. En sistemas biológicos las moléculas cargadas reacciona diferente a las moléculas neutras, ya que son más propensas a reacciones acido base, o tener tendencia a ser compuestos nucleófilos o electrófilos, y eso presenta una limitante en algunos de los softwares de química cuántica que existen en la actualidad, y en el caso de Hyperchem, el asumir a los neurotransmisores y neurotoxinas, todas como moléculas neutras, se podrían pasar por alto reacciones de oxidación que pudiesen existir en un modelo real. Es por eso que se ha mencionado en esta tesis que usamos un sistema aislado, que solo estudia interacciones TTX, STX, BTX con los neurotransmisores estudiados, donde las moléculas están en estado o con carga neutra.

3.3 Obtención de los valores teóricos

Una vez contruidas las estructuras químicas se hizo una corrida, también llamado simulación de datos para obtener los valores de ancho de banda y niveles entre orbitales moleculares, descritos en las tablas de resultados como potencial eléctrico (EP) y Ancho de Banda (BG). Usando la ecuación de coeficiente de transferencia de electrones o ETC para calcular los valores de probabilidad de interacción química. La hipótesis de la metodología indica que existirían ciertas moléculas cuya afinidad química o capacidad de interacción molecular (basado en el la teoría oxidación-reducción y la teoría de orbitales atómicos) sería mayor entre unas moléculas que otras,

existiendo una correlación que en un modelo ideal, donde no existen interacciones externas que afecten el valor del ETC, indique una mayor probabilidad de interacción oxidativa molecular y por ende se pueda dar un efecto positivo de las toxinas estudiadas, que también fueron construidas totalmente in sílice y simuladas totalmente con técnicas computacionales, sobre neurotransmisores específicos. Los dos parámetros teóricos para calcular fueron los valores de HOMO-LUMO, que indican la localización de electrones de enlace y anti-enlace. Usados para calcular el valor del ancho de banda (BG), y la distribución positiva y negativa de las cargas en la molécula (E- y E+), que se usan para calcular la relación del potencial eléctrico (PE). Estos dos parámetros de origen sustentados en las teorías clásicas de química acerca de la de oxido-reducción, pero llevados a un nuevo nivel en esta investigación de la mano de la Teoría de Orbitales Moleculares, se usa en esta tesis para predecir posibles reacciones entre los neurotransmisores y las neurotoxinas TTX, BTX y STX.

TABLA 13 PARÁMETROS ELECTRÓNICOS CALCULADOS CON HYPERCHEM

PARAMETRO	ABREVIATURA	DESCRIPCION
HOMO	HM	Orbital atómico de más alta energía
LUMO	LM	Orbital atómico de más baja energía
DISTRIBUCION CARGA +	E+	Carga neta positiva en la molécula
DISTRIBUCION CARGA -	E-	Carga neta negativa en la molécula
ANCHO BANDA	BG	Diferencia de energía entre orbitales
POTENCIAL ELECTRICO	EP	Energía de distribución electrónica

3.4 Cálculo del coeficiente de transferencia de electrones

El cálculo para el coeficiente de transferencia de electrones necesita que el software Hyperchem, se obtengan de manera teórica los dos parámetros que son los niveles de HOMO y LUMO (HM y LM), descriptores de las energías de electrones de enlace. Y el parámetro del potencial eléctrico o distribución de los electrones de enlace E- y E+ (Polarización de la carga en las moléculas, tanto neurotransmisores como neurotoxinas) y con una función matemática descrita por la siguiente ecuación: $ETC = (HM - LM) / (E^- - E^+)$, se puede obtener el valor adimensional de los coeficientes

que esta tesis utiliza para la comparación de modelos teóricos vs observaciones experimentales. La recolección de datos se dio de manera que se estructuraron en tablas donde se categorizaron los valores del potencial de carga positivo y negativo de la molécula, además del valor mínimo de orbital molecular de mayor y menor ocupación (HOMO y LUMO) para ocuparse la ecuación del coeficiente de transferencia de electrones y obtener los resultados, aplicada la misma metodología en las estructuras químicas de los neurotransmisores y las neurotoxinas. En análisis de resultados se hizo en base a estos datos obtenidos limitado a la capacidad propia del estudio de solamente ser capaz de construir posibles correlaciones, entre la interacción molecular entre los neurotransmisores y la neurotoxina, sin realmente adentrarse en esta investigación a la neurotoxicidad, y buscando una interacción electrónica efectiva positiva de más alto coeficiente, que al comparase con otras, se genere una escala de índices que nos dieron información sobre la plausibilidad de interacciones electrónicas moleculares entre los neurotransmisores estudiados en esta tesis contra cada una de las tres neurotoxinas.

CAPITULO 4 Resultados

4.1 Resultados de la tetrodotoxina

Después de realizar la simulación en Hyperchem y el cálculo del coeficiente de electrones, tanto como agente oxidante como agente reductor se obtuvo la siguiente gráfica, donde se puede observar el comportamiento de TTX como agente reductor. El valor máximo es de 79.05 con el neurotransmisor noradrenalina y el más bajo es de 30.84 con el neurotransmisor de adrenalina.

No.	Reducir	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	TDTX	NORADRENALINE	-9.253616	-0.00427538	9.24934062	-0.105	-0.222	0.117	79.05419333
9	TDTX	ACETYLCHOLINE	-9.253616	1.034277	10.287893	-0.105	0.105	0.21	48.98996667
8	TDTX	SEROTONIN	-9.253616	-0.1294475	9.1241685	-0.105	0.141	0.246	37.09011585
7	TDTX	HISTAMINE	-9.253616	0.675378	9.928994	-0.105	0.163	0.268	37.04848507
6	TDTX	GLUTAMIC ACID	-9.253616	0.5059321	9.7595481	-0.105	0.161	0.266	36.69003045
5	TDTX	GABA	-9.253616	0.9385893	10.1922053	-0.105	0.18	0.285	35.76212386
4	TDTX	GLYCINE	-9.253616	0.8744405	10.1280565	-0.105	0.188	0.293	34.56674573
3	TDTX	TDTX	-9.253616	0.7665618	10.0201778	-0.105	0.194	0.299	33.51230033
2	TDTX	DOPAMINE	-9.253616	0.1988791	9.4524951	-0.105	0.189	0.294	32.15134388
1	TDTX	ADRENALIN	-9.253616	0.09176242	9.34537842	-0.105	0.198	0.303	30.84283307

TABLA 14 CAPACIDAD DE LA TETRODOTOXINA COMO REDUCTOR

Los resultados de las mediciones indican un pozo de potencial más bajo cuando TTX interacciona con adrenalina lo que podría ser una indicación que sea la serotonina el neurotransmisor con la mayor probabilidad de generar una interacción molecular con esta neurotoxina.

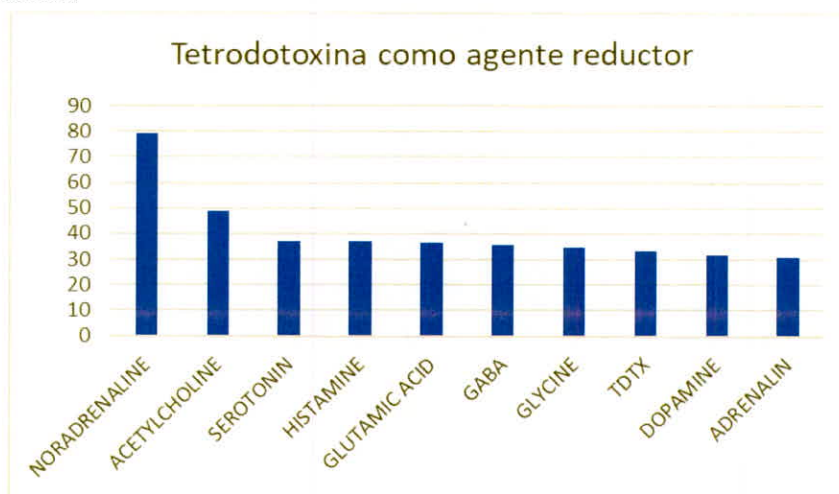


FIGURA 8 ETC DE LA TETRODOTOXINA COMO AGENTE REDUCTOR

Los resultados de las mediciones de la tetrodotoxina como agente oxidante indican que los valores de ETC mas bajos, es decir donde la interacción molecular es mas viable, indican una predisposición de la molécula neurotransmisora de serotonina, al contrario es la acetilcolina, que es el compuesto que genera el ancho de banda mas grande con TTX la probabilidad más baja de sufrir una interacción molecular. El grafico siguiente muestra los resultados.

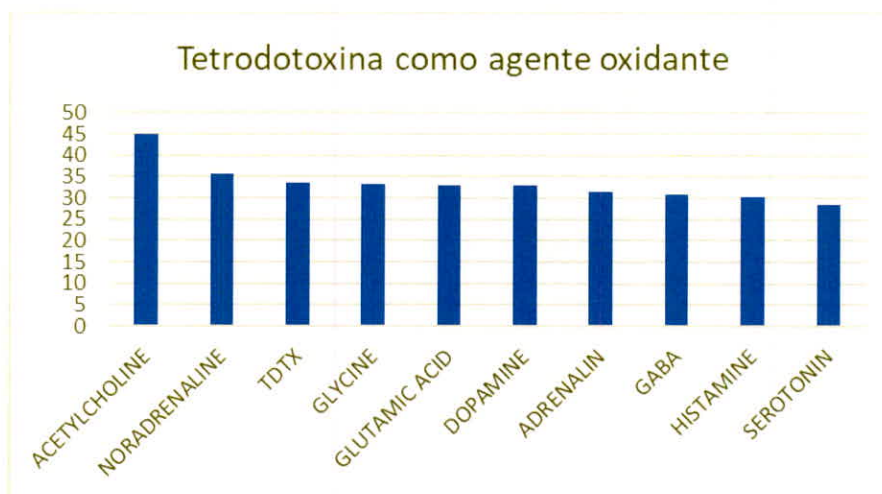


FIGURA 9 ETC DE LA TETRODOTOXINA COMO AGENTE OXIDANTE

Los valores teóricos calculados con el método semi-empírico PM3 se muestran en la tabla 15, estos incluyen la estabilidad de la tetrodotoxina contra si mismo. Esto no está en el fondo del pozo de potencial, lo que es un indicativo de su baja estabilidad y podría ser eliminado del cuerpo con facilidad.

TABLA 15 CAPACIDAD DE LA TETRODOTOXINA PARA SER AGENTE OXIDANTE

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	TDTX	-9.241984	0.7665618	10.0085458	-0.028	0.194	0.222	45.08353964
9	NORADRENALINE	TDTX	-9.151818	0.7665618	9.9183798	-0.083	0.194	0.277	35.80642527
8	TDTX	TDTX	-9.253616	0.7665618	10.0201778	-0.105	0.194	0.299	33.51230033
7	GLYCINE	TDTX	-9.853025	0.7665618	10.6195868	-0.126	0.194	0.32	33.18620875
6	GLUTAMIC ACID	TDTX	-10.14479	0.7665618	10.9113518	-0.136	0.194	0.33	33.06470242
5	DOPAMINE	TDTX	-8.867786	0.7665618	9.6343478	-0.098	0.194	0.292	32.99434178
4	ADRENALIN	TDTX	-8.998369	0.7665618	9.7649308	-0.117	0.194	0.311	31.39849132
3	GABA	TDTX	-9.561541	0.7665618	10.3281028	-0.14	0.194	0.334	30.92246347
2	HISTAMINE	TDTX	-9.190549	0.7665618	9.9571108	-0.134	0.194	0.328	30.35704512
1	SEROTONIN	TDTX	-8.948424	0.7665618	9.7149858	-0.145	0.194	0.339	28.65777522

La siguiente tabla muestra los resultados del calculo del ETC de la tetrodotoxina y cada uno de los neurotransmisores. Siendo la adrenalina el compuesto más estable.

TABLA 16 CALCULO DEL ETC DE LOS NEUROTRANSMISORES Y LA TETRODOTOXINA

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.241984	1.034277	10.276261	-0.028	0.105	0.133	77.2651203
9	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.151818	-0.00427538	9.14754262	-0.083	-0.222	0.139	65.80965914
8	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.14479	0.5059321	10.6507221	-0.136	0.161	0.297	35.86101717
7	GLYCINE	GLYCINE	-9.853025	0.8744405	10.7274655	-0.126	0.188	0.314	34.16390287
6	TDTX	TDTX	-9.253616	0.7665618	10.0201778	-0.105	0.194	0.299	33.51230033
5	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.190549	0.675378	9.865927	-0.134	0.163	0.297	33.21860943
4	GABA	GABA	-9.561541	0.9385893	10.5001303	-0.14	0.18	0.32	32.81290719
3	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.867786	0.1988791	9.0666651	-0.098	0.189	0.287	31.5911676
2	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948424	-0.1294475	8.8189765	-0.145	0.141	0.286	30.83558217
1	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998369	0.09176242	9.09013142	-0.117	0.198	0.315	28.85756006

Los resultados combinados de las tablas 14,15 y 16 se muestran en la siguiente tabla, en esta se puede hacer el contraste entre los valores de ETC obtenidos del estudio por medio de la técnica computacional semi-empírica PM3. Los resultados no indican un contundente comportamiento como agente oxidante o reductor, y esto puede ser indicativo de comportamientos altamente reactivos tanto al donar como al robar densidad electrónica. En el fondo del pozo de potencia, siendo el primer cuartil el mas peligroso se observa que la serotonina es el neurotransmisor que generara la interacción molecular más probable con TTX con un valor de 28.65. También se observa que la interacción adrenalina-adrenalina es muy estable con un ETC de 28.85, esto demuestra que aunque la neurotoxina ataca con una fuerza alta al neurotransmisor adrenalina, (ETC de 31.39), debido a la estabilidad muy alta de la interacción adrenalina-adrenalina, es poco probable que se de una interacción molecular efectiva entre ellos. Mas no lo mismo con la serotonina cuya estabilidad no es suficiente para evitar un intercambio de orbitales.

TABLA 17 COMPORTAMIENTO DE LA TETRODOTOXINA

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
28	TDTX	NORADRENALINE	-9.253616	-0.00427538	9.24934062	-0.105	-0.222	0.117	79.05419333
27	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.241984	1.034277	10.276261	-0.028	0.105	0.133	77.2651203
26	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.151818	-0.00427538	9.14754262	-0.083	-0.222	0.139	65.80965914
25	TDTX	ACETYLCHOLINE	-9.253616	1.034277	10.287893	-0.105	0.105	0.21	48.98996667
24	ACETYLCHOLINE	TDTX	-9.241984	0.7665618	10.0085458	-0.028	0.194	0.222	45.08353964
23	TDTX	SEROTONIN	-9.253616	-0.1294475	9.1241685	-0.105	0.141	0.246	37.09011585
22	TDTX	HISTAMINE	-9.253616	0.675378	9.928994	-0.105	0.163	0.268	37.04848507
21	TDTX	GLUTAMIC ACID	-9.253616	0.5059321	9.7595481	-0.105	0.161	0.266	36.69003045
20	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.14479	0.5059321	10.6507221	-0.136	0.161	0.297	35.86101717
19	NORADRENALINE	TDTX	-9.151818	0.7665618	9.9183798	-0.083	0.194	0.277	35.80642527
18	TDTX	GABA	-9.253616	0.9385893	10.1922053	-0.105	0.18	0.285	35.76212386
17	TDTX	GLYCINE	-9.253616	0.8744405	10.1280565	-0.105	0.188	0.293	34.56674573
16	GLYCINE	GLYCINE	-9.853025	0.8744405	10.7274655	-0.126	0.188	0.314	34.16390287
15	TDTX	TDTX	-9.253616	0.7665618	10.0201778	-0.105	0.194	0.299	33.51230033
14	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.190549	0.675378	9.865927	-0.134	0.163	0.297	33.21860943
13	GLYCINE	TDTX	-9.853025	0.7665618	10.6195868	-0.126	0.194	0.32	33.18620875
12	GLUTAMIC ACID	TDTX	-10.14479	0.7665618	10.9113518	-0.136	0.194	0.33	33.06470242
11	DOPAMINE	TDTX	-8.867786	0.7665618	9.6343478	-0.098	0.194	0.292	32.99434178
10	GABA	GABA	-9.561541	0.9385893	10.5001303	-0.14	0.18	0.32	32.81290719
9	TDTX	DOPAMINE	-9.253616	0.1988791	9.4524951	-0.105	0.189	0.294	32.15134388
8	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.867786	0.1988791	9.0666651	-0.098	0.189	0.287	31.5911676
7	ADRENALIN	TDTX	-8.998369	0.7665618	9.7649308	-0.117	0.194	0.311	31.39849132
6	GABA	TDTX	-9.561541	0.7665618	10.3281028	-0.14	0.194	0.334	30.92246347
5	TDTX	ADRENALIN	-9.253616	0.09176242	9.34537842	-0.105	0.198	0.303	30.84283307
4	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948424	-0.1294475	8.8189765	-0.145	0.141	0.286	30.83558217
3	HISTAMINE	TDTX	-9.190549	0.7665618	9.9571108	-0.134	0.194	0.328	30.35704512
2	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998369	0.09176242	9.09013142	-0.117	0.198	0.315	28.85756006
1	SEROTONIN	TDTX	-8.948424	0.7665618	9.7149858	-0.145	0.194	0.339	28.65777522

4.2 Resultados de la saxitoxina

Los resultados de la simulación de la saxitoxina con ellos mismo se muestran en la tabla siguiente. Estos datos nos dan información teórica de la estabilidad de cada una de las moléculas, mientras mas bajo el ETC, mas probable es que otro compuesto de ETC mucho mas bajo logre llenar el pozo de potencial y generar una interacción molecular electrónica efectiva. Los datos muestran que la saxitoxina es altamente estable. También es concluyente con los datos que la adrenalina es igualmente muy estable y como se vio en los resultados de la tetrodotoxina, este neurotransmisor muestra resistencia a ser atacado por las neurotoxinas.

TABLA 18 CALCULO DEL ETC DE LOS NEUROTRANSMISORES Y LA SAXITOXINA

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.242	1.034	10.276	-0.028	0.105	0.133	77.265
9	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.152	-0.004	9.148	-0.083	-0.222	0.139	65.810
8	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.145	0.506	10.651	-0.136	0.161	0.297	35.861
7	GLYCINE	GLYCINE	-9.853	0.874	10.727	-0.126	0.188	0.314	34.164
6	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.191	0.675	9.866	-0.134	0.163	0.297	33.219
5	GABA	GABA	-9.562	0.939	10.500	-0.140	0.180	0.320	32.813
4	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.868	0.199	9.067	-0.098	0.189	0.287	31.591
3	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948	-0.129	8.819	-0.145	0.141	0.286	30.836
2	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998	0.092	9.090	-0.117	0.198	0.315	28.858
1	SXTX	SXTX	-9.000	0.322	9.322	-0.163	0.165	0.328	28.419

La siguiente tabla muestra los resultados teóricos obtenidos cuando la saxitoxina actúa como agente oxidante. Donde se puede observar que es la serotonina y la histamina los neurotransmisores que generan un ancho de banda mas bajo y pueden con mayor probabilidad generar una interacción molecular efectiva.

TABLA 19 CAPACIDAD DE LA SAXITOXINA PARA SER AGENTE OXIDANTE

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	SXTX	-9.242	0.322	9.564	-0.028	0.165	0.193	49.554
9	NORADRENALINE	SXTX	-9.152	0.322	9.474	-0.083	0.165	0.248	38.200
8	GLYCINE	SXTX	-9.853	0.322	10.175	-0.126	0.165	0.291	34.965
7	DOPAMINE	SXTX	-8.868	0.322	9.190	-0.098	0.165	0.263	34.942
6	GLUTAMIC ACID	SXTX	-10.145	0.322	10.467	-0.136	0.165	0.301	34.773
5	ADRENALIN	SXTX	-8.998	0.322	9.320	-0.117	0.165	0.282	33.051
4	GABA	SXTX	-9.562	0.322	9.883	-0.140	0.165	0.305	32.405
3	HISTAMINE	SXTX	-9.191	0.322	9.512	-0.134	0.165	0.299	31.814
2	SEROTONIN	SXTX	-8.948	0.322	9.270	-0.145	0.165	0.310	29.904
1	SXTX	SXTX	-9.000	0.322	9.322	-0.163	0.165	0.328	28.419

El grafico siguiente muestra la tendencia generada, que indica la acetilcolina tiene la menor probabilidad de interaccionar y la serotonina la mayor probabilidad de interaccionar.



FIGURA 10 CAPACIDAD DE OXIDACION DE LA SAXITOXINA

Los resultados teóricos de la saxitoxina como agente reductor, mostrados en la tabla 20, muestran que la adrenalina es el compuesto químico con el ETC mas bajo, lo que indica de acuerdo con la teoría de pozos de potencial y orbitales moleculares que este neurotransmisor tiene una alta posibilidad de sufrir una reducción química.

TABLA 20 CAPACIDAD DE LA SAXITOXINA PARA SER AGENTE REDUCTOR

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	SXTX	NORADRENALINE	-9.000	-0.004	8.995	-0.163	-0.222	0.059	152.464
9	SXTX	ACETYLCHOLINE	-9.000	1.034	10.034	-0.163	0.105	0.268	37.440
8	SXTX	HISTAMINE	-9.000	0.675	9.675	-0.163	0.163	0.326	29.678
7	SXTX	GLUTAMIC ACID	-9.000	0.506	9.506	-0.163	0.161	0.324	29.338
6	SXTX	SEROTONIN	-9.000	-0.129	8.870	-0.163	0.141	0.304	29.178
5	SXTX	GABA	-9.000	0.939	9.938	-0.163	0.180	0.343	28.975
4	SXTX	SXTX	-9.000	0.322	9.322	-0.163	0.165	0.328	28.419
3	SXTX	GLYCINE	-9.000	0.874	9.874	-0.163	0.188	0.351	28.131
2	SXTX	DOPAMINE	-9.000	0.199	9.199	-0.163	0.189	0.352	26.132
1	SXTX	ADRENALIN	-9.000	0.092	9.091	-0.163	0.198	0.361	25.184

La figura 11 muestra esta tendencia. Esta conclusión es relevante que la noradrenalina sigue siendo un neurotransmisor con el que el pozo de potencial y ancho de banda teóricos no permitirían en principio una interacción molecular.



FIGURA 11 SAXITOXINA COMO AGENTE REDUCTOR

En el primer cuartil de la tabla, que se ubica en el fondo del pozo, con los valores de ETC más bajos, los resultados teóricos indican que la saxitoxina es muy estable, lo que generaría un problema dentro del cuerpo y cerca de la zona de interacción en el espacio sináptico, al no ser degradado tan fácilmente del cuerpo. También de acuerdo a los datos teóricos podemos concluir que existen tres neurotransmisores altamente probables de sufrir una interacción molecular electrónica, que son la glicina, dopamina y adrenalina, que sin embargo este último neurotransmisor podría tener una resistencia ya que un poco mas arriba del pozo de potencial y dentro del primer cuartil la adrenalina muestra una alta estabilidad teórica. La tabla siguiente muestra la información combinada.

TABLA 21 COMPORTAMIENTO DE LA SAXITOXINA

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
28	SCTX	NORADRENALINE	-9.000	-0.004	8.995	-0.163	-0.222	0.059	152.464
27	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.242	1.034	10.276	-0.028	0.105	0.133	77.265
26	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.152	-0.004	9.148	-0.083	-0.222	0.139	65.810
25	ACETYLCHOLINE	SCTX	-9.242	0.322	9.564	-0.028	0.165	0.193	49.554
24	NORADRENALINE	SCTX	-9.152	0.322	9.474	-0.083	0.165	0.248	38.200
23	SCTX	ACETYLCHOLINE	-9.000	1.034	10.034	-0.163	0.105	0.268	37.440
22	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.145	0.506	10.651	-0.136	0.161	0.297	35.861
21	GLYCINE	SCTX	-9.853	0.322	10.175	-0.126	0.165	0.291	34.965
20	DOPAMINE	SCTX	-8.868	0.322	9.190	-0.098	0.165	0.263	34.942
19	GLUTAMIC ACID	SCTX	-10.145	0.322	10.467	-0.136	0.165	0.301	34.773
18	GLYCINE	GLYCINE	-9.853	0.874	10.727	-0.126	0.188	0.314	34.164
17	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.191	0.675	9.866	-0.134	0.163	0.297	33.219
16	ADRENALIN	SCTX	-8.998	0.322	9.320	-0.117	0.165	0.282	33.051
15	GABA	GABA	-9.562	0.939	10.500	-0.140	0.180	0.320	32.813
14	GABA	SCTX	-9.562	0.322	9.883	-0.140	0.165	0.305	32.405
13	HISTAMINE	SCTX	-9.191	0.322	9.512	-0.134	0.165	0.299	31.814
12	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.868	0.199	9.067	-0.098	0.189	0.287	31.591
11	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948	-0.129	8.819	-0.145	0.141	0.286	30.836
10	SEROTONIN	SCTX	-8.948	0.322	9.270	-0.145	0.165	0.310	29.904
9	SCTX	HISTAMINE	-9.000	0.675	9.675	-0.163	0.163	0.326	29.678
8	SCTX	GLUTAMIC ACID	-9.000	0.506	9.506	-0.163	0.161	0.324	29.338
7	SCTX	SEROTONIN	-9.000	-0.129	8.870	-0.163	0.141	0.304	29.178
6	SCTX	GABA	-9.000	0.939	9.938	-0.163	0.180	0.343	28.975
5	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998	0.092	9.090	-0.117	0.198	0.315	28.858
4	SCTX	SCTX	-9.000	0.322	9.322	-0.163	0.165	0.328	28.419
3	SCTX	GLYCINE	-9.000	0.874	9.874	-0.163	0.188	0.351	28.131
2	SCTX	DOPAMINE	-9.000	0.199	9.199	-0.163	0.189	0.352	26.132
1	SCTX	ADRENALIN	-9.000	0.092	9.091	-0.163	0.198	0.361	25.184

4.3 Resultados de la batracotoxina

Los resultados de la simulación de la batracotoxina con ellos mismo se muestran en la tabla siguiente. Los cálculos teóricos muestran que la batracotoxina en comparación con los demás compuestos no es particularmente estable. También es concluyente con los datos que la adrenalina es igualmente muy estable y como se vio en los resultados de la tetrodotoxina y saxitoxina, este neurotransmisor muestra resistencia a ser atacado por las neurotoxinas.

TABLA 22 CALCULO DEL ETC DE LA BATRACOTOXINA Y LOS NEUROTRANSMISORES

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.241984	1.034277	10.276261	-0.028	0.105	0.133	77.2651203
9	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.151818	-0.00427538	9.14754262	-0.083	-0.222	0.139	65.80965914
8	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.14479	0.5059321	10.6507221	-0.136	0.161	0.297	35.86101717
7	GLYCINE	GLYCINE	-9.853025	0.8744405	10.7274655	-0.126	0.188	0.314	34.16390287
6	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.190549	0.675378	9.865927	-0.134	0.163	0.297	33.21860943
5	BCTX	BCTX	-8.750794	0.3455286	9.0963226	-0.099	0.177	0.276	32.95769058
4	GABA	GABA	-9.561541	0.9385893	10.5001303	-0.14	0.18	0.32	32.81290719
3	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.867786	0.1988791	9.0666651	-0.098	0.189	0.287	31.5911676
2	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948424	-0.1294475	8.8189765	-0.145	0.141	0.286	30.83558217
1	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998369	0.09176242	9.09013142	-0.117	0.198	0.315	28.85756006

La siguiente tabla muestra los resultados teóricos obtenidos cuando la batracotoxina actúa como agente oxidante. Donde se puede observar que es la serotonina y la histamina los neurotransmisores que generan un ancho de banda más bajo y pueden con mayor probabilidad generar una interacción molecular efectiva.

TABLA 23 CAPACIDAD DE LA BATRACOTOXINA PARA SER AGENTE OXIDANTE

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	ACETYLCHOLINE	BCTX	-9.241984	0.3455286	9.5875126	-0.028	0.177	0.205	46.76835415
9	NORADRENALINE	BCTX	-9.151818	0.3455286	9.4973466	-0.083	0.177	0.26	36.52825615
8	GLYCINE	BCTX	-9.853025	0.3455286	10.1985536	-0.126	0.177	0.303	33.65859274
7	GLUTAMIC ACID	BCTX	-10.14479	0.3455286	10.4903186	-0.136	0.177	0.313	33.51539489
6	DOPAMINE	BCTX	-8.867786	0.3455286	9.2133146	-0.098	0.177	0.275	33.50296218
5	BCTX	BCTX	-8.750794	0.3455286	9.0963226	-0.099	0.177	0.276	32.95769058
4	ADRENALIN	BCTX	-8.998369	0.3455286	9.3438976	-0.117	0.177	0.294	31.78196463
3	GABA	BCTX	-9.561541	0.3455286	9.9070696	-0.14	0.177	0.317	31.25258549
2	HISTAMINE	BCTX	-9.190549	0.3455286	9.5360776	-0.134	0.177	0.311	30.66262894
1	SEROTONIN	BCTX	-8.948424	0.3455286	9.2939526	-0.145	0.177	0.322	28.86320683

El grafico siguiente muestra la tendencia generada, que indica la acetilcolina tiene la menor probabilidad de interaccionar y la serotonina la mayor probabilidad de interaccionar. Esta información teórica es de suma relevancia ya que es exactamente la misma tendencia que se obtuvo con la saxitoxina.

FIGURA 12 CAPACIDAD DE OXIDACION DE LA BATRACOTOXINA



Los resultados teóricos de la batracotoxina como agente reductor, mostrados en la tabla 24, muestran que la adrenalina es el compuesto químico con el ETC más bajo, lo que indica de acuerdo con la teoría de pozos de potencial y orbitales moleculares que este neurotransmisor tiene una alta posibilidad de sufrir una reducción química.

TABLA 24 CAPACIDAD DE LA BATRACOTOXINA PARA SER AGENTE REDUCTOR

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
10	BCTX	NORADRENALINE	-8.750794	-0.00427538	8.74651862	-0.099	-0.222	0.123	71.10990748
9	BCTX	ACETYLCHOLINE	-8.750794	1.034277	9.785071	-0.099	0.105	0.204	47.96603431
8	BCTX	HISTAMINE	-8.750794	0.675378	9.426172	-0.099	0.163	0.262	35.97775573
7	BCTX	SEROTONIN	-8.750794	-0.1294475	8.6213465	-0.099	0.141	0.24	35.92227708
6	BCTX	GLUTAMIC ACID	-8.750794	0.5059321	9.2567261	-0.099	0.161	0.26	35.60279269
5	BCTX	GABA	-8.750794	0.9385893	9.6893833	-0.099	0.18	0.279	34.7289724
4	BCTX	GLYCINE	-8.750794	0.8744405	9.6252345	-0.099	0.188	0.287	33.53740244
3	BCTX	BCTX	-8.750794	0.3455286	9.0963226	-0.099	0.177	0.276	32.95769058
2	BCTX	DOPAMINE	-8.750794	0.1988791	8.9496731	-0.099	0.189	0.288	31.07525382
1	BCTX	ADRENALIN	-8.750794	0.09176242	8.84255642	-0.099	0.198	0.297	29.77291724

La siguiente grafica (figura 13) muestra esta tendencia. Esta conclusión es relevante que la noradrenalina sigue siendo un neurotransmisor con el que el pozo de potencial y ancho de banda teóricos no permitirían en principio una interacción molecular. La información teórica es concluyente y muestra la misma tendencia que se tiene con la saxitoxina.

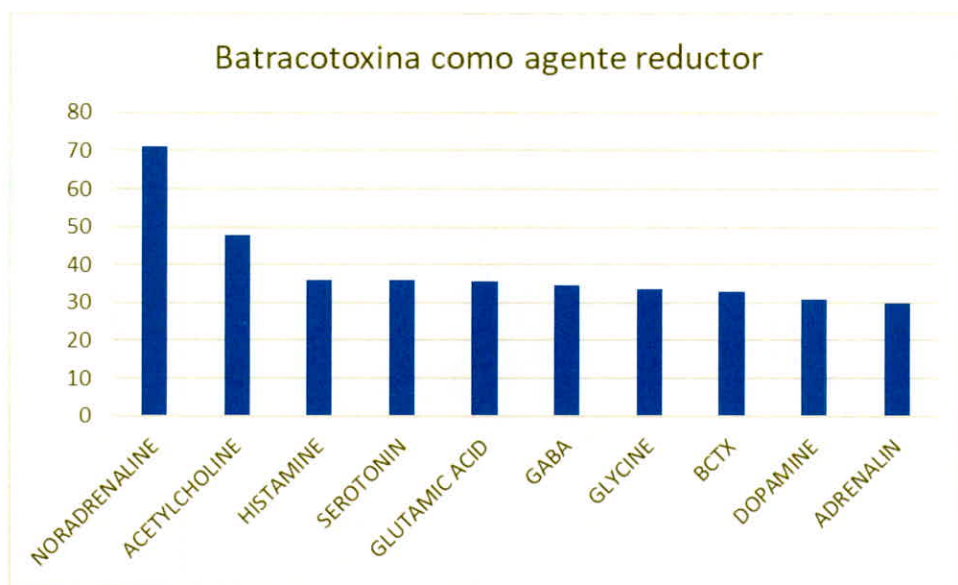


FIGURA 13 BATRACOTOXINA COMO AGENTE REDUCTOR

En el primer cuartil de la tabla, que se ubica en el fondo del pozo, con los valores de ETC más bajos, los resultados teóricos indican que la batracotoxina ubicada cerca del percentil cincuenta la estabilidad media de este compuesto. Los datos teóricos nos indican la adrenalina es una molécula altamente estable y que es muy poco probable, que sufra alguna interacción molecular. El comportamiento anfótero de BTX indica un comportamiento altamente reactivo ya que puede donar y robar densidad electrónica cuando sea da una interacción de pozo de potencial bajo. Son la serotonina e histamina los compuestos neurotransmisores que están en la parte inferior del pozo que de acuerdo con los cálculos semi-empíricos es más probable que sufran una interacción molecular efectiva. La tabla siguiente muestra el comportamiento combinado de la neurotoxina batracotoxina, que tiene comportamiento muy similar a la saxitoxina. Esto último de discutirá posteriormente.

TABLA 25 COMPORTAMIENTO DE LA BATRACOTOXINA

No.	Reducer	Oxidant	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
28	ACETYLCHOLINE	ACETYLCHOLINE	-9.241984	1.034277	10.276261	-0.028	0.105	0.133	77.2651203
27	BCTX	NORADRENALINE	-8.750794	-0.00427538	8.74651862	-0.099	-0.222	0.123	71.10990748
26	NORADRENALINE	NORADRENALINE	-9.151818	-0.00427538	9.14754262	-0.083	-0.222	0.139	65.80965914
25	BCTX	ACETYLCHOLINE	-8.750794	1.034277	9.785071	-0.099	0.105	0.204	47.96603431
24	ACETYLCHOLINE	BCTX	-9.241984	0.3455286	9.5875126	-0.028	0.177	0.205	46.76835415
23	NORADRENALINE	BCTX	-9.151818	0.3455286	9.4973466	-0.083	0.177	0.26	36.52825615
22	BCTX	HISTAMINE	-8.750794	0.675378	9.426172	-0.099	0.163	0.262	35.97775573
21	BCTX	SEROTONIN	-8.750794	-0.1294475	8.6213465	-0.099	0.141	0.24	35.92227708
20	GLUTAMIC ACID	GLUTAMIC ACID	-10.14479	0.5059321	10.6507221	-0.136	0.161	0.297	35.86101717
19	BCTX	GLUTAMIC ACID	-8.750794	0.5059321	9.2567261	-0.099	0.161	0.26	35.60279269
18	BCTX	GABA	-8.750794	0.9385893	9.6893833	-0.099	0.18	0.279	34.7289724
17	GLYCINE	GLYCINE	-9.853025	0.8744405	10.7274655	-0.126	0.188	0.314	34.16390287
16	GLYCINE	BCTX	-9.853025	0.3455286	10.1985536	-0.126	0.177	0.303	33.65859274
15	BCTX	GLYCINE	-8.750794	0.8744405	9.6252345	-0.099	0.188	0.287	33.53740244
14	GLUTAMIC ACID	BCTX	-10.14479	0.3455286	10.4903186	-0.136	0.177	0.313	33.51539489
13	DOPAMINE	BCTX	-8.867786	0.3455286	9.2133146	-0.098	0.177	0.275	33.50296218
12	HISTAMINE	HISTAMINE	-9.190549	0.675378	9.865927	-0.134	0.163	0.297	33.21860943
11	BCTX	BCTX	-8.750794	0.3455286	9.0963226	-0.099	0.177	0.276	32.95769058
10	GABA	GABA	-9.561541	0.9385893	10.5001303	-0.14	0.18	0.32	32.81290719
9	ADRENALIN	BCTX	-8.998369	0.3455286	9.3438976	-0.117	0.177	0.294	31.78196463
8	DOPAMINE	DOPAMINE	-8.867786	0.1988791	9.0666651	-0.098	0.189	0.287	31.5911676
7	GABA	BCTX	-9.561541	0.3455286	9.9070696	-0.14	0.177	0.317	31.25258549
6	BCTX	DOPAMINE	-8.750794	0.1988791	8.9496731	-0.099	0.189	0.288	31.07525382
5	SEROTONIN	SEROTONIN	-8.948424	-0.1294475	8.8189765	-0.145	0.141	0.286	30.83558217
4	HISTAMINE	BCTX	-9.190549	0.3455286	9.5360776	-0.134	0.177	0.311	30.66262894
3	BCTX	ADRENALIN	-8.750794	0.09176242	8.84255642	-0.099	0.198	0.297	29.77291724
2	SEROTONIN	BCTX	-8.948424	0.3455286	9.2939526	-0.145	0.177	0.322	28.86320683
1	ADRENALIN	ADRENALIN	-8.998369	0.09176242	9.09013142	-0.117	0.198	0.315	28.85756006

CAPITULO 5 Discusión

5.1 Conclusiones generales

En relación con la tetrodotoxina se puede concluir que tiene potenciales cuánticos relativamente bajos en comparación a los otros neuro compuestos cuando actúa como oxidante. Son la serotonina e histamina pueden sufrir una interacción fuerte con este, adrenalina puede ser estable y no sufrir interacción molecular efectiva. En relación con si mismo la tetrodotoxina no es muy estable y podría más fácilmente eliminado por el cuerpo. De acuerdo con los datos teóricos de las simulaciones con la saxitoxina se puede concluir que esta genera pozos de potencial muy bajos, tiene una muy alta probabilidad de interacción (es muy reactivo.) Cuando es un reductor (antioxidante) es cuando tiene mayor probabilidad de una interacción molecular. Su alta reactividad con los neurotransmisores puede ser peligrosa y genera reordenamiento en glicina, dopamina y adrenalina. El descriptor de ETC de la saxitoxina contra ella misma es muy bajo, lo que lo hace con ella muy estable y difícil de eliminar del cuerpo. La adrenalina puede ser el único NT con suficiente estabilidad para no ser afectado por la saxitoxina. En relación a la batracotoxina se puede concluir que esta tiene un ETC con si mismo relativamente poco estable, por lo que podría ser fácilmente degradado en el espacio sináptico por ejemplo. No tiene un comportamiento definido como la TTX, puede incrementar su reactividad. Además que la adrenalina parece ser el compuesto que con las tres neurotoxinas es estable y podría ser clave para entender como anular el efecto tan reactivo de estas neurotoxinas. Podemos decir que la serotonina es el compuesto con mayor probabilidad de sufrir una interacción molecular.

5.2 Resultados aplicados a la investigación Biomédica

Partiendo del consumo común de ciertas especies de animales marinos, que generan de manera natural compuestos químicos altamente tóxicos, y letales en dosis altas como lo son la tetrodotoxina, saxitoxina y batracotoxina, esta tesis se focalizo su justificación de impacto en que concentraciones pequeñas de estas moléculas neurotóxicas podría tener efecto a largo plazo, es decir si grupos de personas consumen de manera

constante estas especies marinas, que puedan afectar al sistema nervioso, al ser clínicamente ya conocida sus funciones como la inhibición de canales de sodio en el caso del TTX, y en general inhibiciones al canales iónicos, que pueden causar daño al tejido nervioso, entre varias más afectaciones. Con una aproximación de química teórica, se estudiaron interacciones en un sistema asilado neurotransmisor-neurotoxinas, basados en la hipótesis que indica que aunque se consuman las neurotoxinas (vía consumo de distintas especies de animales marinos) en cantidades no letales, se podrían generar interacciones moleculares que inicien mecanismos fisiológicos indeseados. Acetilcolina, norepinefrina, serotonina, dopamina, adrenalina, GABA y glutamato, tienen distintas funciones, actúan por ejemplo en las vías dopaminérgicas, la epinefrina que actúa principalmente como hormona y su similar la norepinefrina que son clave en la síntesis de muchos otros compuestos, la acetilcolina y su esencial función motora, al igual que el GABA y su relación con los músculos, el glutamato y su rol en el funcionamiento del cerebro, etc. Y que de las múltiples funciones que llevan a cabo los neurotransmisores, exposiciones constantes a TTX, STX y BTX pueden a nivel bioquímico y neurológico (este nivel no se estudió en esta tesis) graves impactos en la salud de los individuos. Se uso en esta tesis una aproximación novedosa usando modelos cuánticos que con mucho éxito se han usado en el área de química orgánica e inorgánica para predecir interacciones entre dos moléculas en sistemas asilados, para muchas áreas como la farmacéutica. En esta tesis se generó un sistema por medio del software Hyperchem donde se tenía a los compuestos neurotransmisores en contra de las neurotoxinas seleccionadas para esta investigación, y en una interacción uno vs uno, se midieron con parámetros de química clásica como son las teorías acido-base, teorías de oxido-reducción y de orbitales moleculares, en conjunto con cálculos de teorías de física cuántica y modelos de repulsiones específicos propios de los modelos cuánticos semi-empíricos. Las interacciones entre el TTX y Acetilcolina, norepinefrina, serotonina, dopamina, adrenalina, GABA y glutamato, así como el BTX y STX con estos mismos neurotransmisores. Que con la ayuda de un coeficiente de descripción como lo es el coeficiente de transferencia de electrones, se pudieron predecir con gran exactitud interacciones efectivas en nuestros sistema neurotransmisor-neurotoxina, y que en un sistema de escala adimensional nos indicó

claras tendencias que tienen las tres neurotoxinas simuladas con el modelo PM3 semi-empírico computacional cuando en contacto con moléculas neurotransmisoras. Esto indicaría que podría ser posible que un consumo de las especies marinas contenedoras de estas neurotoxinas, aunque se de en cantidades o dosis “seguras o muy bajas” , al existir interacciones moleculares electrónica contra un grupo específico de neurotransmisores, se podría generar una afectación a alguna de las más esenciales funciones que envuelvan donaciones e intercambio de protones, ionizaciones, inhibiciones o catalizaciones no naturales, reacciones químicas espurias, causado por una distribución anormal de la densidad electrónica e intercambio de electrones entre los orbitales de las moléculas y átomos presentes. Todo esto pudiendo activar reacciones que podrían generar un desbalance en los sistemas del cerebro y el tejido nervioso. Esta tesis se basó en la construcción de un sistema aislado generado en un software donde moléculas terceras no participan, a diferencia de un sistema biológico normal y complejo, pero que es validado gracias a que las teorías de química y física detrás de los cálculos, y resultados no se pueden ignorar, y como ha resultado en investigaciones en el área de química y bioquímica computacional si explican efectos en sistemas reales. Por ende esta investigación de tesis se focalizo en medir interacciones electrónicas por medio del coeficiente de transferencia de electrones entre algunos de los neurotransmisores más importantes, y tres agentes conocidos por su neurotoxicidad, encontrados en una familia de peces que son consumidos de manera regular en varias partes de Asia y algunas partes de América. Generando una oxido-reducción molecular, que en base a parámetros de distribución de carga y electrónica pudiese indicar interacciones moleculares efectivas en el sistema estudiado. No olvidando que las consecuencias de esas interacciones tienen base en el fundamento de la química teórica o computacional, que no se usan de manera común en sistemas biológicos macromoleculares, pero que en el futuro y con el avance del poder computacional se generara información avanzada de sistemas proteínicos y bioquímicos complejos.

5.3 Énfasis de la investigación en química teórica

La investigación desde sus comienzos se enfatizó por el uso de herramientas de química teórica o computacional para su aplicación en sistemas biológicos de interés biomédico. Tomándose en cuenta las limitaciones de las aproximaciones y tecnología computacional hasta la fecha de la publicación de esta tesis se estudiaron de manera controlada simulaciones de moléculas de construcción teórica usando un método semi-empírico para que pudiese tener información conformacional y de estructura basada en estructuras experimentales, pese a que se pudo usar un modelo ab-initio o totalmente teórico. Sin embargo y por la popularidad de estudios para muchos fines de las moléculas simuladas en esta tesis, se eligió un método PM3 semi-empírico. Que considera las repulsiones nucleares y la distribución de los electrones en el espacio, que coincide con el uso del coeficiente de transferencia de electrones, para medir no solo las propiedades electrónicas de la molécula, sino también la fuerza de las interacciones y la distribución de las cargas, para ser usado en construir relaciones de intercambio de densidad electrónica o medir interacciones electrónicas moleculares en el sistema neurotransmisor-neurotoxina. Para la construcción de siete de los principales neurotransmisores del cuerpo humano que se usaron en esta investigación al igual que TTX, STX y BTX, HyperChem es una herramienta donde átomo por átomo y enlace por enlace se debe colocar cada parte de la estructura química en el ángulo y posición de estereoquímica correcta, con un detalle artesanal, que no es después que hasta varias corridas del software en el equipo de cómputo indicado, genera resultados y estructuras validas, de donde se obtuvieron cada uno de los datos usado en esta tesis. Es importante resaltar de esta investigación que el aspecto clínico fue usado como parte del contexto y no se centró la tesis en investigación clínica, bioquímica o fisiológica, en relación con la interacción de los neurotransmisores con el cuerpo humano, al usarse un sistema computacional aislado que se extrapolo basado en teoría química en sistemas macromoleculares mucho más grandes. En esta tesis se enfatiza en el uso de la herramienta de química teórica o computacional para medir interacciones entre los neurotransmisores y la tetrodotoxina, batracotoxina y saxitoxina, en base a un coeficiente, que indico que la dopamina y serotonina, son en comparación con el resto

de los neurotransmisores, más susceptibles a sufrir una interacción electrónica a nivel molecular, por parte del TTX, STX Y BTX (estos tres químicamente con muy similares).

CAPITULO 6 Conclusiones y trabajos futuros

Desde que se planteó la hipótesis que se podían medir interacciones entre TTX, STX, BTX y los neurotransmisores acetilcolina, noradrenalina, glicina, dopamina, glutamato, epinefrina, GABA, histamina y serotonina se tuvo que generar una aproximación a esta investigación que no fuese por técnicas *in vivo* o *in vitro*, y se optó por una técnica *in silice*, vía un estudio de química cuántica computacional semi-empírico que requería se hiciesen modelaciones de cada uno de los compuestos químicos estudiados (neurotoxinas y neurotransmisores). Se vislumbro en esta tesis el potencial de usar una técnica no altamente estudiada que es el uso de “coeficiente de transferencia de electrones” creada por el investigador mexicano el Dr. Manuel Gonzalez Pérez, combinada con una aproximación de medición del ancho de banda (indicativo de pozo de potencial), que dio como resultado que las tetrodotoxina, saxitoxina y batracotoxina, no solo son altamente reactivas y estables, sino que además tienen comportamientos moleculares muy similares entre ellos cuando interaccionan en el espacio sináptico (los neurotransmisores están desprotegidos) con las moléculas de estudio. Estas moléculas neurotransmisoras vitales en muchas funciones del SNP y SNC. Y más allá del peligro de salud publica que es el consumo de especies marinas exóticas que por vía directa o indirecta posen las neurotoxinas estudiadas y pueden generar intoxicaciones no letales entre las personas que lo consumen. Se mostro la viabilidad y potencial de los estudios computacionales, ya que las muestras químicas para investigación científica de estas neurotoxinas en laboratorio común presentan una muy baja accesibilidad científica, y el aislamiento de los neurotransmisores en fase pura requiere de complejos y costosos sistemas de aislamiento del material. Demostrando las ventajas de los estudios con inteligencia artificial. Finalmente la metodología usada en esta tesis de fácil acceso para todos aquellos, incluyéndome que deseen continuar a futuro desarrollando la investigación, simulando moléculas más pesadas, el ambiente fisiológico y dando datos más precisos de las interacciones moleculares de estudio.

Bibliografía

1. Leão, J., Lozano-Leon, A., Giráldez, J., Vilariño, Ó., & Gago-Martínez, A. (2018). Preliminary results on the evaluation of the occurrence of tetrodotoxin associated to marine *Vibrio* spp. In bivalves from the Galician Rias (Northwest of Spain). *Marine drugs*, 16(3), 81.
2. Nagashima, Y., Ohta, A., Yin, X., Ishizaki, S., Matsumoto, T., & Ishibashi, T. (2018). Difference in uptake of tetrodotoxin and saxitoxins into liver tissue slices among pufferfish, boxfish and porcupinefish. *Marine drugs*, 16(1), 17.
3. Melnikova, D., Khotimchenko, Y., & Magarlamov, T. (2018). Addressing the issue of tetrodotoxin targeting. *Marine drugs*, 16(10), 352.
4. Yoshikawa-Ebesu, J. S., Hokama, Y., & Noguchi, T. (2018). Tetrodotoxin. In *Foodborne Disease Handbook, Second Edition* (pp. 273-306). CRC Press.
5. Kosker, A. R., Özogul, F., Ayas, D., Durmus, M., Ucar, Y., Regenstein, J. M., & Özogul, Y. (2019). Tetrodotoxin levels of three pufferfish species (*Lagocephalus* sp.) caught in the North-Eastern Mediterranean sea. *Chemosphere*, 219, 95-99.
6. Baidilov, D., Rycek, L., Trant, J. F., Froese, J., Murphy, B., & Hudlicky, T. (2018). Chemoenzymatic synthesis of advanced intermediates for formal total syntheses of tetrodotoxin. *Angewandte Chemie*, 130(34), 11160-11164.
7. Geffeney, S. L., Toledo, G., & Hanifin, C. T. (2018). Understanding Nervous System Evolution through Natural Experiments: Tetrodotoxin Resistance in Snakes. *Biophysical Journal*, 114(3), 631a.
8. Grundy, L., Erickson, A., Caldwell, A., Garcia-Caraballo, S., Rychkov, G., Harrington, A., & Brierley, S. M. (2018). Tetrodotoxin-sensitive voltage-gated sodium channels regulate bladder afferent responses to distension. *Pain*, 159(12), 2573-2584.
9. Narahashi, T., Moore, J. W., & Scott, W. R. (1964). Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons. *The Journal of general physiology*, 47(5), 965-974.
10. Wiese, M., D'agostino, P. M., Mihali, T. K., Moffitt, M. C., & Neilan, B. A. (2010). Neurotoxic alkaloids: saxitoxin and its analogs. *Marine drugs*, 8(7), 2185-2211.

11. Quandt, F. N., & Narahashi, T. (1982). Modification of single Na⁺ channels by batrachotoxin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(21), 6732-6736.
12. Picciotto, M. R., Higley, M. J., & Mineur, Y. S. (2012). Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*, 76(1), 116-129.
13. Metodos y usos de la química computacional. Alberto Valles-Sanchez. Lucero Rosales-Marines y Lorena Farias-Cepeda. Universidad Autónoma de Coahuila.
14. Marcus R. 1993. Electron transfer reactions in chemistry. Theory and experiment. *Rev Mod Phys*. 65: 599:610
15. Ramachandran K, Deepa G, Namboori G. 2008. Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications. In: Introduction.
16. Alcañiz Ernesto. Química Inorgánica I Orbitales moleculares. (2019).
17. Field-Cortarazes, Calderon-campos, Seijo-y-moreno. Envenenamiento por pez globo (2009)
18. Eduardo Marcelo Cocca, "TETRODOTOXINA" Universidad Autónoma de Buenos Aires, Legislación farmacéutica, Agosto 2006 p. 1
19. David L. Heyman, INTOXICACIÓN POR PEZ GLOBO... CIE-10 T61.2, Control of communicable diseases manual, 18th edition. Pan American Health Org. 2001. p. 26-32.
20. Hwang, D. F., & Noguchi, T. (2007). Tetrodotoxin poisoning. *Advances in Food and Nutrition Research*, 52, 141-236.
21. Reuter, H. (1983). Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs. *Nature*, 301(5901), 569-574.
22. Bartlett, R. J., & Musiał, M. (2007). Coupled-cluster theory in quantum chemistry. *Reviews of Modern Physics*, 79(1), 291.
23. Storer, J. W., Giesen, D. J., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (1995). Class IV charge models: A new semiempirical approach in quantum chemistry. *Journal of computer-aided molecular design*, 9(1), 87-110.
24. Angulo-Cornejo, J. R., & Tovar, C. F. (2014). Utilización de la química computacional: Método semiempírico PM3, para elucidar la estructura del complejo bis (1, 5-difenil-1, 2, 4-triazol-3-tionato) plomo (II)(Pb (DTT) 2). *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 80(2), 136-143.

25. Humeau, Y., Doussau, F., Grant, N. J., & Poulain, B. (2000). How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*, 82(5), 427-446.
26. Goto, T., Kishi, Y., Takahashi, S., & Hirata, Y. (1965). Tetrodotoxin. *Tetrahedron*, 21(8), 2059-2088.
27. Simidu, U. S. I. O., Noguchi, T. A. M. A. O., Hwang, D. F., Shida, Y. A. S. U. O., & Hashimoto, K. A. N. E. H. I. S. A. (1987). Marine bacteria which produce tetrodotoxin. *Appl. Environ. Microbiol.*, 53(7), 1714-1715.
28. Mosher, H. S., Fuhrman, F. A., Buchwald, H. D., & Fischer, H. G. (1964). Tarichatoxin-tetrodotoxin: a potent neurotoxin. *Science*, 144(3622), 1100-1110.
29. Roy, M. L., & Narahashi, T. (1992). Differential properties of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Journal of Neuroscience*, 12(6), 2104-2111.
30. Ritchie, K. B., Nagelkerken, I., James, S., & Smith, G. W. (2000). A tetrodotoxin-producing marine pathogen. *Nature*, 404(6776), 354-354.
31. Tang, D. Y., Zhao, L. M., Zhao, B., & Liu, A. Q. (2005). Mechanism of multisoliton formation and soliton energy quantization in passively mode-locked fiber lasers. *Physical Review A*, 72(4), 043816.
32. Bernevig, B. A., Hughes, T. L., & Zhang, S. C. (2006). Quantum spin Hall effect and topological phase transition in HgTe quantum wells. *science*, 314(5806), 1757-1761.
33. Junquera, J., Paz, Ó., Sánchez-Portal, D., & Artacho, E. (2001). Numerical atomic orbitals for linear-scaling calculations. *Physical Review B*, 64(23), 235111.
34. Reynolds, D. C., Look, D. C., Jogai, B., Litton, C. W., Cantwell, G., & Harsch, W. C. (1999). Valence-band ordering in ZnO. *Physical Review B*, 60(4), 2340.
35. Matilla, B., Mauriz, J. L., Culebras, J. M., González-Gallego, J., & González, P. (2002). La glicina: un nutriente antioxidante protector celular. *Nutr Hosp*, 17(1), 2-9.
36. Aquino-Miranda, G., & Arias-Montaña, J. A. (2012). Neuromodulación e histamina: regulación de la liberación de neurotransmisores por receptores H 3. *Salud mental*, 35(4), 345-352.