



**Reinaldo Bellini Gonçalves**

**Modelagem Teórica e Computacional de Dendrímeros para  
o Transporte de Tuberculostáticos**

**Tese de Doutorado**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica da PUC-Rio como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Engenharia Elétrica.

Orientador: Prof. Marco Aurélio C. Pacheco  
Co-Orientador: Prof. Ricardo Bicca de Alencastro  
Co-Orientador: Prof. Vanessa L. Rodrigues Furtado

Rio de Janeiro, Junho de 2012



**Reinaldo Bellini Gonçalves**

**Modelagem Teórica e Computacional de Dendrímeros  
para o Transporte de Tuberculostáticos**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de doutor pelo Programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica do Departamento de Engenharia Elétrica do Centro Técnico Científico da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

**Prof. Marco Aurélio C. Pacheco**

Orientador

Departamento de Engenharia Elétrica –PUC-RIO

**Prof. Ricardo Bicca de Alencastro**

Co-orientador

Instituto de Química –UFRJ

**Prof. Vanessa L. Rodrigues Furtado**

Co-orientador

Instituto de Química –UFRJ

**Prof. Ernesto Raúl Caffarena**

PROCC –FIOCRUZ

**Prof. Omar Paranaíba Vilela Neto**

DCC –UFMG

**Prof. Juan Lazo Lazo**

ICA –PUC-RIO

**Prof. Bruno Araújo Cautiero Horta**

Laboratory of Computational Chemistry Biochemistry EPF -LAUSANNE

**Prof. José Eugênio leal**

Coordenador setorial do centro Técnico Científico- PUC/RIO

Rio de Janeiro, 28 de junho de 2012

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem a autorização da universidade, do autor e do orientador.

### **Reinaldo Bellini Gonçalves**

Graduou-se em Ciências Exatas pelo Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora com Licenciatura Plena em Matemática. Mestrado em Modelagem Computacional pelo Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC). Atuando em Matemática Aplicada na Área de Modelagem Computacional.

#### Ficha Catalográfica

Gonçalves, Reinaldo Bellini

Modelagem teórica e computacional de dendrímeros para o transporte de tuberculostáticos / Reinaldo Bellini Gonçalves ; orientador: Marco Aurélio C. Pacheco ; co-orientador: Ricardo Bicca de Alencastro ; co-orientador: Vanessa L. Rodrigues Furtado. – 2012.

152 f. : il. (color.) ; 30 cm

Tese (doutorado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Engenharia Elétrica, 2012.

Inclui bibliografia

CDD: 621.3

## Agradecimentos

A CAPES, PUC/Rio e o ICA PUC/Rio pela ajuda financeira e material de pesquisa sem os quais o trabalho não poderia ter sido realizado.

Mãe vencemos de novo. Quantas vezes choramos, quantos anos ficamos separados por este objetivo, mas enfim coisas de Deus. Aquele que nos leva por caminhos inesperados, desconhecidos, árduos, mas que são planos que a nossa pequena compreensão perante o seu infinito poder não podemos compreender. Estranho né, aquele menino que nasceu e ficava dentro da caixa de papelão da mercearia, que todos achavam que não ia dar em nada. Mas enfim eles não contavam com o meu maior trunfo VOCÊ. Mãe obrigado por sempre ser tudo em minha vida, sem você nada seria possível. Obrigado por me apoiar qualquer que sejam as circunstâncias que a vida me coloca. Que Deus seja louvado por ter me dado você como mãe.

Ao meu pai que me ensinou que quando as coisas estão ruins é melhor trabalhar mais, levantar mais cedo, orar e no fim tudo acaba bem. Desistir nunca, vencer sempre. Ao meu pai que me ensinou a ter honra e caráter o que me tornou um homem de virtudes.

Ao meu irmão que sempre me apoiou nessa incrível jornada, que nos separa em alguns instantes da vida, mas que nos torna mais fortes a cada encontro. Quanto aperto passamos por causa de alguns fatos inexplicáveis da vida, mas que superamos a cada dia, a cada instante, certos que no final venceremos todos. Esteja certo de uma coisa que eu sempre tive o impossível não existe.

A dona Júlia que há muito tempo faz parte da nossa vida, e que sempre vibra com nossas vitórias neste estranho mundo de desencontros.

A quem briga, chora, ri, sofre, a quem me aguenta em qualquer situação. A quem faz tody a noite, a quem sabe um pouquinho desta vitória, a quem divide as alegrias e tristezas. A quem sempre soube o que eu já era antes de ser. E o que é mais importante, a quem é fiel, companheira e não se vai à primeira batalha a ser vencida nem a abandona quando esta é árdua demais. A você Márcia.

A professora Vanessa furtado, por ter sido paciente todos estes anos. Por me mostrar a beleza dos dendrímeros. Por ser alguém que devo me espelhar, que esta sempre disposta a trabalhar. Se preciso, viramos a noite trabalhando, mas

impossível, aprendi com a senhora mais uma vez que nada é impossível. Muito obrigado por ter me dado a honra de ter sido aluno de tão nobre pessoa.

Ao professor Marco Aurelio que quando estou desmotivado, basta ir em sua sala e sair com algumas idéias para conquistar o mundo. Um dos caras mais inteligentes que eu tive o prazer de conhecer, que sempre propõe o impossível pois o possível não tem graça. Ao cara que mesmo em dificuldades fora da tese sempre me deu apoio. Ao meu grande orientador que sou muito grato por ter confiado às aulas, alunos de IC, palestras e apresentações. Obrigado por ter me feito crescer tanto nestes últimos anos.

Ao professor Ricardo Bicca, que é um gigante da química, ou melhor, um gigante da ciência. Obrigado por estar sempre atento durante a tese, por ter me aceito de braços abertos em seu grupo e por me motivar a cada encontro. Sinto-me muito honrado por ter sido orientado por um gigante da ciência como o senhor.

Ao Ernesto, por ser um cara de profundos conhecimentos, por ter me ajudado quando mais precisei, por ter me acalmado nos momentos de desespero da tese. Por apesar de não ter conseguido trabalhar com ele ter me acompanhado desde o mestrado. Por ser um cara não só de grandes conhecimentos, mas de grande caráter, de grande simplicidade, o que mostra mais ainda sua infinita sabedoria. Acho que já tive muitas vidas e com certeza muitos mestres e você um dos principais. Muito obrigado.

Ao Laurent que me preparou para enfrentar um exército, que me tornou auto didata, que me preparou para qualquer situação. Que apesar de longe ainda sabe o que ando fazendo. Que tenho muito orgulho de ter sido seu aluno. Que é um dos grandes gênios da ciência.

A professora Judith Felcman (in memorian) por ter sido paciente, por ter me apoiado, por ter me ensinado química, e o mais importante por ter me mostrado que devo fazer tudo com muito amor e detreminação.

Ao doutor Alberto H. Haad, um dos maiores matemáticos que já conheci, que me mostrou que eu era capaz. Obrigado, até quando te encontrava pela rua era suficiente para me motivar, só pelo prazer de te cumprimentar, meu velho mestre. Muito orgulho de ser seu discípulo e por carregar por onde passo seu nome com muita honra e glória.

A Sônia Eunice Maciel por ser minha motivadora, por ter confiado em mim quando mais precisei. Minha mestra quanta saudade daqueles velhos tempos, mas

você já sabia que seu aluno ia longe, obrigado e desculpe aquele choro, mas a verdade é que ainda choro por lembrar de vocês meus grandes mestres.

Aos meus amigos do lab, Iury, pelas conversas, motivações e ajudas. Ao Alan pela amizade e companheirismo. As minhas novas amigas Jacqueline e Nataly e minha velha companheira de jornada Lú. Ao Júnior pela amizade de sempre. Ao Omar por ter sido meu amigo, ter me confiado o grupo de nano, por ter me ajudado muito quando precisei. Muito obrigado.

A quem escolheu seguir outros caminhos, outras histórias, outros aprendizados. A você que me acompanhou três anos durante esta luta incansável, obrigado.

***“Se cheguei até aqui é porque estava apoiado sobre ombros de gigantes”***

***Sônia, Alberto, Laurent, Ernesto, Marco Aurelio, Vanessa, Ricardo Bicca, Judith.***

***Muitas vidas, muitos mestres...***

## Resumo

Gonçalves, Reinaldo Bellini; Pacheco, Marco Aurélio Cavalcante; Alencastro, Ricardo Bicca; Furtado, Vanessa Rodrigues. **Modelagem Teórica e Computacional de Dendrímeros para o Transporte de Tuberculostáticos**. Rio de Janeiro, 2012. 152p. Tese de Doutorado - Departamento de Engenharia Elétrica, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Neste trabalho inicialmente foram modeladas as estruturas do dendrímero PAMAM G4 em diferentes estados de protonação utilizando-se o programa Hyperchem. A seguir essas estruturas foram inseridas em uma caixa d'água e simuladas por dinâmicas molecular, tendo sido observado um aumento de volume do dendrímero à medida que o grau de protonação foi aumentado, com a formação de uma estrutura mais aberta comparativamente à do dendrímero não protonado. Uma vez conhecidas as topologias do dendrímero PAMAM em diferentes pH, foram incluídas moléculas de rifampicina nas cavidades existentes no interior do dendrímero em pH neutro simulado, através de um algoritmo desenvolvido com a finalidade de otimizar este encapsulamento, o que definiu como número máximo de 20 moléculas de rifampicina complexadas no interior do dendrímero e resultou em uma redução importante no custo computacional. Após estes acoplamentos pelo algoritmo desenvolvido, o complexo foi simulado através de dinâmica molecular tendo sido verificado que se mantinha estável em pH neutro ao longo do tempo. O estudo da possível liberação das moléculas de rifampicina do complexo rifampicina/PAMAM G4 por dinâmica molecular, mostrou que as moléculas de rifampicina são liberadas gradativamente em pH ácido. Os resultados computacionais foram validados por resultados experimentais obtidos em um trabalho desenvolvido em colaboração entre o IQ/UFRJ e o IPEC/FIOCRUZ, cujo objetivo foi caracterizar e determinar a atividade tuberculostática de complexos rifampicina/PAMAM G4.

## Palavras-chave

Dinâmica molecular; Dendrímeros; Algoritmos; Nanotecnologia; Tuberculose.

## Abstract

Gonçalves, Reinaldo Bellini; Pacheco, Marco Aurélio Cavalcante (Advisor); Alencastro, Ricardo Bicca; Furtado, Vanessa Rodrigues. **Theoretical and Computational Modeling of Dendrimers for Drug Delivery**. Rio de Janeiro, 2012. 152p. PhD Thesis Departamento de Engenharia Elétrica, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

The structures of PAMAM G4 dendrimer in different protonation states were initially modeled using the program Hyperchem. After this procedure the structures were inserted in a box of water and simulated with molecular dynamics. Was observed an increase in volume of the dendrimer when degree of protonation was increased. Once known the topologies of PAMAM dendrimer at different pH, the rifampin was included in cavities of dendrimer in Neutral and low pH. Using an algorithm designed for the purpose of optimizing this encapsulation, were encountered 20 molecules inside the cavities of dendrimer. This procedure resulted in a low computational cost for molecular dynamics because the molecules were in a optimal position in the structure of dendrimer. After these couplings of the systems these were simulated with molecular dynamics for observation of capacity in transport of dendrimer these molecules in neutral pH and liberation in low pH. The study of the possible release of the complex molecules of rifampicin (rifampicin / PAMAM G4) showed that the molecules are released gradually of the structures at low pH. The computational results were validated by experimental results on the work developed in collaboration between IQ / UFRJ and IPEC / FIOCRUZ, whose objective was to characterize and determine the tuberculostatic activity of complex.

## Keywords

Molecular dynamics; Dendrimers; Algorithms; Nanotechnology; Tuberculosis.

## Sumário

1. Introdução	18
1.1. Motivação	18
1.2. Objetivos do Trabalho	19
1.3. Desenvolvimento do Trabalho	19
1.4. Organização da Tese	20
2. Transporte de Fármacos	22
2.1. Dendrímeros	22
2.1.1. Carreadores de Medicamentos	22
2.1.2. Dendrímeros	23
2.1.3. Dendrímeros PAMAM	25
2.1.4. Matemática do Dendrímero PAMAM	27
2.1.5. Propriedades Estruturais	28
2.1.6. Dendrímeros como Nanocarreadores	31
2.1.7. Interações entre Dendrímeros e Drogas	32
2.1.8. Toxicidade	33
2.1.9. Solubilidade	34
2.1.10. Interações com Membranas	34
2.1.11. Entrada do Dendrímero na Célula	35
2.1.12. Simulação Computacional dos Dendrímeros	36
2.2. Rifampicina e Tuberculose	38
2.2.1. Introdução à Tuberculose	38
2.2.2. Genoma do Mycobacterium Tuberculosis	39
2.2.3. Patologia	40
2.2.4. Sintomas	42
2.2.5. Resistência do Bacilo as Drogas	42
2.2.6. Introdução aos fármacos	42
2.2.7. Vias de Administração e Excreção	43
2.2.8. Membrana Celular	43
2.2.9. Tratamento da Tuberculose	45

2.2.10. Rifampicina	46
2.2.12. Resistência a Rifampicina	47
3. Complexo - O Modelo Prático onde o trabalho se baseia.	48
4. Dinâmica Molecular	54
4.1. Simulação Computacional	54
4.2. Etapas da Simulação por Dinâmica Molecular	55
4.3. Configurações Iniciais dos Sistemas	55
4.4. Inserção do Solvente no Solute	55
4.5. Condições Periódicas de Contorno	58
4.6. Campo de Força	58
4.7. Otimização de Geometria	60
4.8. Simulação Temporal dos Sistemas	61
4.9. Velocidades Iniciais	62
4.10. Integração Numérica da equação de Movimento	62
4.11. Acoplamento de Temperatura	63
4.12. Acoplamento de Pressão	64
4.13. Análises de Propriedades Estruturais	65
5. Metodologia Utilizada no Trabalho	68
5.1. Modelagem das Moléculas	68
5.1.1. Dendrímeros	68
5.1.2. Rifampicina	70
5.2. Dinâmica Molecular dos Dendrímeros	71
5.3. Campo de Força Utilizado	72
5.4. Carga dos Dendrímeros e Rifampicina	73
5.5. Inserção do Sistema em Solvente	73
5.6. Otimização	74
5.7. Dinâmica Molecular dos Dendrímeros	75
5.8. Medidas das Propriedades	76
5.9. Construção do Algoritmo de Acoplamento	76
5.9.1. Algoritmo 1	78

5.9.2. Algoritmo 2	81
5.10. Modelagem por Dinâmica Molecular dos Complexos Formados em Diferentes pH.	83
5.11. Modelagem Molecular do Complexo de Inclusão	83
6. Resultados e Discussão	85
6.1. Otimização	85
6.2. Simulações no Vácuo	85
6.2.1. Energia Cinética	86
6.2.2. Energia Total do Sistema	86
6.2.3. Raio de Giro	87
6.2.4. Distribuição Radial	87
6.2.5. Distribuição Espacial	89
6.3. Simulação com Solvente Explícito, Fase de equilíbrio	89
6.3.1. Energia Total do sistema no Equilíbrio	90
6.3.2. Energia Cinética do sistema no Equilíbrio	91
6.3.3. Análise do RMSD na Fase de Equilíbrio	92
6.4. Simulação com Solvente Explícito, Fase de Produção	94
6.4.1. Energia Total dos Sistemas (Solvente Explícito)	94
6.4.2. Energia Cinética dos Sistemas (Solvente Explícito)	96
6.4.3. Raio de Giro	97
6.4.4. Análise de Íons na Estrutura	99
6.4.5. Distribuição Radial de Moléculas de Água	100
6.4.8. Distância Média das Aminas da Periferia do Dendrímero ao Centro.	105
6.4.9. Análise do Volume das estruturas	105
6.4.10. Ligações de Hidrogênio Intermoleculares	106
6.4.11. Ligações de Hidrogênio Intramoleculares	107
6.4.12. Distribuição das Aminas de Superfície.	108
6.4.13. Superfície Acessível ao Solvente	109
6.5. Algoritmo de acoplamento na estrutura dos dendrímeros	110
6.5.1. Busca com raio de 0,5 nm do centro	110
6.5.2. Busca com raio de 0,1 nm do centro	111
6.5.4. Análise de Energia para a inserção de 20 moléculas	113

6.5.5. Algoritmo de Acoplamento com tratamento de colisões atômicas	112
6.6. Simulações de Complexos Rifampicina-Dendrímero	120
6.6.1. Complexo de Inclusão	120
6.6.2. Análise de RMSD	121
6.6.3. Energia Cinética e Total do Sistema na	121
6.6.4. Fase de Produção	122
6.6.6. Energia Cinética e Total do Sistema	123
6.6.7. Raio de Giro	124
6.6.8. Número de Moléculas de Água Interiores ao Dendrímero	125
6.6.9. Mudanças Estruturais das Moléculas de Rifampicina	127
6.6.10. Distribuição Radial	128
6.6.11. Análise de ligações de hidrogênio	130
6.6.12. Deslocamento Médio das Moléculas no Complexo	131
6.7. Liberação das moléculas de Rifampicina (Dendrímero em pH Ácido).	134
6.7.2. Energia Cinética e Total do Sistema (Fase de Equilíbrio)	135
6.7.3. Análise de RMSD (Fase de Equilíbrio)	136
6.7.4. Raio de Giro (Fase de Equilíbrio)	137
6.7.5. Liberação Sustentada (Fase de Equilíbrio)	137
6.7.7. Energia Cinética e Total do Sistema (Fase de Produção)	139
6.7.8. RMSD(Fase de Produção)	140
6.7.9. Continuação da Liberação Sustentada (Fase de Produção)	141
7. Conclusões	143
8. Referências	145

## Lista de figuras

Figura 1: Representação esquemática das partes de um dendrímero (núcleo, interior e superfície).	23
Figura 2: Representação esquemática da estrutura do dendrímero.	24
Figura 3: Representação de dendrímeros com diferentes características.	25
Figura 4: Dendrímero de Geração 1.	26
Figura 5: Representação de um dendrímero PAMAM de geração 10.	26
Figura 6: Reações sucessivas da formação do dendrímero PAMAM.	28
Figura 7: Dendrímero PAMAM de geração 4.	30
Figura 8: Propriedades estruturais dos dendrímeros PAMAM.	30
Figura 9: Bacilo de Koch.	40
Figura 10: Esquema de uma membrana celular.	44
Figura 11: Molécula de Rifampicina.	46
Figura 12: Espectros no IV.	49
Figura 13: Espectro de infravermelho do hidrogênio.	50
Figura 14: Crescimento do M. tuberculosisH37Rv ATCC 27294.	52
Figura 15: Liberação da rifampicina do complexo.	53
Figura 16: Caixa de simulação.	56
Figura 17: Modelo de água do tipo SPC.	56
Figura 18: Modelos de água TIP4P e TIP5P.	57
Figura 19: Caixa de simulação.	58
Figura 20: Distribuição radial em torno de uma partícula.	66
Figura 21: Superfície acessível ao solvente.	67
Figura 22: Dendrímeros PAMAM geração 1 a 4.	68
Figura 23: Molécula de Rifampicina.	71
Figura 24: Caixa de Simulação Utilizada.	74
Figura 25: Rotações da cadeia lateral da rifampicina.	80
Figura 26: Moléculas sendo geradas em todo o espaço de busca.	82
Figura 27: Moléculas geradas somente nos pontos de ótimos.	83
Figura 28: Energia Cinética do sistema no vácuo.	86
Figura 29: Energia total do sistema no vácuo.	86

Figura 30: Raio de giro do sistema no vácuo.	87
Figura 31: Distribuição radial em torno do centro de massa do dendrímero.	88
Figura 32: Ligações de hidrogênio entre aminas primárias e carbonila.	88
Figura 33: Distribuição espacial do dendrímero.	89
Figura 34: Energia total do sistema, para o pH básico.	90
Figura 35: Energia total do sistema em pH neutro.	90
Figura 36: Energia total do sistema para o pH ácido.	91
Figura 37: Energia Cinética do sistema para o pH básico.	91
Figura 38: Energia Cinética do sistema para o pH neutro.	92
Figura 39: Energia Cinética (pH ácido).	92
Figura 40: RMSD contra a primeira estrutura da dinâmica, pH básico.	93
Figura 41: RMSD contra a primeira estrutura da dinâmica, pH neutro	93
Figura 42: RMSD contra a primeira estrutura da dinâmica, pH ácido.	94
Figura 43: Energia Total para o pH básico	95
Figura 44: Energia total para o pH neutro	95
Figura 45: Energia total para o pH neutro.	95
Figura 46: Energia cinética para o pH básico	96
Figura 47: Energia cinética para o pH neutro.	96
Figura 48: Energia cinética para o pH ácido.	97
Figura 49: Raio de giro para o pH básico	97
Figura 50: Raio de giro para o pH neutro.	98
Figura 51: Raio de giro para o pH ácido	98
Figura 52: Função radial de átomos das moléculas de água.	100
Figura 53: Distribuição radial do dendrímero.	101
Figura 54: Estruturas do dendrímero PAMAM no vácuo.	102
Figura 55: Estruturas do dendrímero PAMAM no vácuo.	103
Figura 56: Estruturas do dendrímero PAMAM no vácuo.	104
Figura 57: Distribuição radial em torno do centro de massa do dendrímero.	108
Figura 58: Superfície acessível ao solvente	109
Figura 59: Gráfico de energia potencial das conformações 1, 2 e 3.	113
Figura 60: Estrutura mais estável encontrada pelo algoritmo.	117
Figura 61: Estrutura média do complexo de inclusão.	120

Figura 62: RMSD na fase de equilíbrio do complexo de Inclusão.	121
Figura 63: Gráfico de energia cinética.	122
Figura 64: Energia total do sistema simulado.	122
Figura 65: RMSD durante a trajetória entre rifampicinas e dendrímero.	123
Figura 66: Energia cinética do sistema na fase de produção.	124
Figura 67: Energia total do sistema.	124
Figura 68: Raio de giro do dendrímero.	125
Figura 69: RMSD.	128
Figura 70: Distribuição radial do complexo de inclusão.	129
Figura 71: Estruturas de liberação do complexo.	135
Figura 72: Energia cinética do sistema.	135
Figura 73: Energia total do sistema.	136
Figura 74: Gráfico de RMSD das moléculas de dendrímero	136
Figura 75: Energia cinética Fase de produção.	139
Figura 76: Energia total do sistema.	140
Figura 77: RMSD das moléculas de rifampicina em relação ao dendrímero.	140
Figura 78: Complexo de inclusão com 20 moléculas de rifampicina.	142
Figura 79: Liberação sustentada das moléculas de rifampicina.	142

## Lista de Tabelas

Tabela 1: Tabela representativa das propriedades do dendrímero PAMAM.	27
Tabela 2: Drogas complexadas ou conjugadas com o dendrímero PAMAM.	33
Tabela 4: Estruturas dos dendrímeros PAMAM.	69
Tabela 5: Número de átomos e cargas por geração do dendrímero G0 até G4.	70
Tabela 6: Número de átomos e cargas por geração do dendrímero G0 até G4.	70
Tabela 7: Número de átomos e cargas por geração do dendrímero G0 até G4.	70
Tabela 8: Tabela do custo computacional das simulações.	72
Tabela 9: Propriedades dos sistemas a serem simulados.	74
Tabela 10: Tempo total de simulação dos sistemas.	77
Tabela 11: Tempos de dinâmicas moleculares comparadas.	78
Tabela 12: Minimização de energia com o algoritmo Steep-Descent.	85
Tabela 13: Minimização de energia com o algoritmo Conjugated Gradient.	85
Tabela 14: Raio de giro em nanômetros.	87
Tabela 15: Raio de giro.	98
Tabela 16: Número de íons inseridos no dendrímero.	99
Tabela 17: Distância média das aminas da periferia ao centro do dendrímero em nanômetros.	105
Tabela 18: Volume dos dendrímeros em nanômetros	106
Tabela 19: Número de ligações de hidrogênio encontradas durante a dinâmica molecular nos oito picos segundos finais.	106
Tabela 20: Número de ligações de hidrogênio encontradas durante a dinâmica molecular nos oito picos segundos finais.	107
Tabela 21: Tabela da área acessível ao solvente, em nm <sup>2</sup> .	109

Tabela 22: Análise com raio de no máximo 5 angstroms do centro do dendrímero.	110
Tabela 23: Análise com raio de no máximo 10 angstroms do centro.	112
Tabela 24: Análise com raio de no máximo 10 angstroms do centro.	113
Tabela 25: Algoritmo com inserção aleatória de distâncias comparado ao algoritmo que insere moléculas sem estas colisões.	115
Tabela 26: Taxa de sucesso para o algoritmo sem colisões atômicas.	115
Tabela 27: Algoritmo com distribuição de Cauchy comparado ao algoritmo onde as moléculas eram distribuídas aleatoriamente.	116
Tabela 28: Distribuições estatísticas utilizadas no trabalho.	117
Tabela 29: Ligações de hidrogênio, com dendrímero complexado com rifampicina e sem estas moléculas.	126
Tabela 30: RMSD entre moléculas de rifampicina.	127
Tabela 31: Tabela que apresenta os resultados das ligações de hidrogênio no 10 ns finais de simulação.	130
Tabela 32: Distância média em nanômetros entre moléculas e o centro de massa do dendrímero.	131
Tabela 33: Raio de giro comparando dendrímero com moléculas inseridas e sem estas.	137
Tabela 34: Distância média das moléculas de rifampicina ao centro de massa do dendrímero.	138
Tabela 35: Ligações de hidrogênio médias comparadas.	139
Tabela 36: Liberação das moléculas de rifampicina do complexo.	141