



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Estudio de cristales con fragmentos de ADN por métodos
de Mecánica Molecular y DFT-D

Tesis presentada al
Posgrado en ciencias (Física Aplicada)

Como requisito parcial para la obtención del grado de
Maestra en Ciencias (Física Aplicada)

Por
Maribel Sánchez Campos

Asesorada por
Dr. Valeri Poltev
Dra. Dolores García Toral

Puebla Pue.
Febrero 2017



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Estudio de cristales con fragmentos de ADN por métodos
de Mecánica Molecular y DFT-D

Tesis presentada al
Posgrado en ciencias (Física Aplicada)

Como requisito parcial para la obtención del grado de
Maestra en Ciencias (Física Aplicada)

Por
Maribel Sánchez Campos

Asesorada por
Dr. Valeri Poltev
Dra. Dolores García Toral

Puebla Pue.
Febrero 2017

Título: Estudio de cristales con fragmentos de ADN por métodos de Mecánica Molecular y DFT-D.

Alumna: Maribel Sánchez Campos

COMITÉ

Dr. Eduardo González Jiménez

Presidente

Dra. Alexandra Deriabina

Secretario

Dr. Juan Francisco Rivas Silva

Vocal

Dr. Roberto Ramírez Sánchez

Suplente

Dr. Valeri Poltev

Asesor

Dra. Dolores García Toral

Asesor

Índice general

Objetivos	IX
Resumen	XI
Introducción	XIII
1. Conceptos fundamentales para el estudio de cristales biomoleculares	1
1.1 Conceptos sobre las fuerzas de interacción entre átomos y moléculas.....	1
1.2 Descripción de lo que es la estructura cristalina.....	3
1.3 Cristalografía de rayos X.....	6
1.4 Cristalografía con Rayos x vs la cristalografía de neutrones.....	7
1.5 La importancia del Acido Desoxirribonucleico y su estudio.....	8
1.5.1 Bases Nitrogenadas	10
2. Métodos de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica para el estudio de biomoléculas	14
2.1 Modelado a través de Mecánica Molecular	14
2.1.1 ¿Qué es un campo de fuerzas?	15
2.1.2 Descripción de cada uno de los términos que forman la energía total en MM.....	16
2.1.3 Campo AMBER.....	21
2.1.4 Campo CHARMM.....	21
2.1.5 Potencial POLTEV	22
2.2 Teoría del funcional de la densidad (DFT)	23
2.2.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn.....	23
2.2.2 Las ecuaciones de Khon Sham	26
2.3 Teoría del funcional de la densidad más dispersión (DFT-D).....	27
2.3.1 ¿LDA Y GGA incluyen las Fuerzas de Dispersión?.....	28
3. Metodología de trabajo para realización de los cálculos.....	31
4. Resultados.....	39
4.1 Características geométricas del cristal experimental 1-Metil-Timina	39
4.2 Resultados de los cálculos al cristal 1-Metil-Timina con Mecánica Molecular (MM).....	44
4.2.1 Resultados de los cálculos realizados al cristal 1-Metil-Timina con campo de fuerza AMBER	44
4.2.2 Resultados de 1-MT con campo de fuerza CHARMM.....	48
4.2.3 Resultados de 1-MT con potencial POLTEV	54
4.3 Cálculos al cristal 1-Metil-Timina con Mecánica Cuántica	57
4.4 Cálculos con pares de moléculas 1-Metil-timina por Mecánica Molecular.....	60
4.4.1 Resultados AMBER y CHARMM con pares de moléculas 1-Metil-Timina	61
4.4.2 Resultados de cálculos AMBER con cambios en la interacción HB y CH...O para pares de moléculas 1-Metil-Timina.....	66

4.5	Análisis de las interacciones entre pares de átomos por medio de graficas del potencial Lennard Jones (LJ).....	69
4.6	Cristal 1-Metil-Uracilo.....	76
4.6.1	Características geométricas del cristal 1-Metil-Uracilo	77
4.7	Resultados de Mecánica Molecular para el cristal 1-Metil-Uracilo	80
4.8	Resultados de MM con campo AMBER para 1-Metil-Uracilo	81
4.9	Resultados de 1-METIL-URACILO con campos de fuerzas CHARMM.....	86
4.10	Resultados POLTEV para el cristal 1-Metil-Uracilo utilizando dos simetrías de cristalización	90
4.11	Cálculos de MM con cambios en los potenciales para el cristal 1-MT.....	92
4.11.1	Cambios en el potencial AMBER	92
4.11.2	Cambios al potencial POLTEV en la interacción C-H...O	93
4.12	Resultados con cambios POLTEV (P4 y P5) para 1-Metil Uracilo.....	94
4.13	Cálculos P4 y P5 con capares de moléculas.....	95
4.14	Cálculos con pares de 1-MU para selección de parámetros P6.....	104
4.15	Parámetros finales correspondientes a este trabajo de tesis.....	107
4.15.1	Resultados de cálculos con potencial POLTEV 7 para pares de 1-Metil Timina.....	108
4.16	Resultados POLTEV para cálculos con 1-Metil Timina potenciales P8....	109
4.17	Resumen de resultados POLTEV para cálculos con 1-Metil Timina.....	111
	Conclusiones.....	113
	Bibliografía	114

Objetivos

Objetivo general

Comparar diferentes métodos computacionales a través de los cálculos con cristales moleculares, formados por componentes de Ácidos Nucleicos (bases nitrogenadas) y obtener recomendaciones para el estudio de biomoléculas.

Objetivos específicos

1. Realización de cálculos para la optimización de la estructura de cristales de las bases de ADN y búsqueda de mínimos globales por Mecánica Molecular usando varios campos de fuerzas.
2. Realización de cambios direccionales en parámetros de los campos de fuerzas para mejoramiento de los resultados de cálculos para cristales de las bases de ADN.
3. Comparación de características geométricas de las estructuras obtenidas por los diferentes métodos de Mecánica Molecular y método DFT-D.

Resumen

Se realizaron cálculos con los campos de fuerzas AMBER, CHARMM y POLTEV permitiendo un análisis de las estructuras de los cristales 1-Metil-Timina (1-MT) y 1-Metil-Uracilo (1-MU); los cálculos realizados para la búsqueda del mínimo global por métodos de Mecánica Molecular (MM), mostraron que éste no reproduce la geometría, las interacciones presentes y posiciones mutuales de las moléculas en cristal experimental. Los mínimos locales para 1-Metil-Timina con buena aproximación en los resultados cuantitativos de parámetros de celda y distancias entre átomos corresponden a energías menos negativas que el mínimo global, exhibiendo una diferencia entre las energías de 1.7kcal/mol para POLTEV, 3kcal/mol en AMBER y 3.5kcal/mol en CHARMM. Los mínimos globales para 1-Metil-Uracilo si reproducen los parámetros de celda unitaria, pero no reproducen adecuadamente las longitudes de enlaces de Hidrógeno entre las moléculas. El análisis permitió identificar qué cambios son necesarios realizar en los parámetros de los campos de fuerzas para obtener un mínimo global con mejor reproducción de posiciones de moléculas. Se procedió a la realización de los respectivos cambios en el potencial POLTEV obteniendo un mejor mínimo en cuanto a energía y en cuanto a geometría, se realizaron cálculos DFT-D iniciados de geometrías del cristal experimental y de mínimos de MM, se obtuvo que la energía más negativa con este método reproduce una geometría muy parecida a la del cristal experimental.

Dicho estudio busca mejorar la precisión de los resultados de cálculos realizados con Mecánica Molecular en este tipo de cristales, a través de la proposición de nuevos valores de los parámetros que describen la interacción de Van der Waals dado que, hasta ahora no existe un método computacional que permita la obtención de las características geométricas exactas de la estructura de los biopolímeros como lo es el ADN.

Introducción

La cristalografía de rayos X se ha convertido en la técnica líder para el estudio de la estructura atómica y propiedades de los materiales en estudio, posteriormente se descubrió que se podía estudiar materiales biológicos, como las proteínas o el ADN, obteniendo cristales con ellos. En la actualidad nuevos métodos cristalográficos están siendo introducidos, uno de ellos es la difracción de neutrones que es particularmente útil para la detección de elementos ligeros (especialmente hidrógeno) y para distinguir entre elementos de número atómico semejante. Estos resultados obtenidos por la cristalografía en el caso de cristales de bases nitrogenadas, son utilizados en este trabajo de tesis para buscar mejorar la precisión de los cálculos computacionales realizados a cristales biomoleculares, dichos cálculos son realizados con Mecánica Molecular utilizando campos de fuerzas AMBER, CHARMM y POLTEV y a través de la Mecánica Cuántica. La realización de los cálculos cuánticos se trabajó utilizando como geometría inicial algunos mínimos locales de Mecánica Molecular (MM).

La Mecánica Molecular proporciona resultados muy confiables a pesar de tener como base la teoría clásica (Mecánica Newtoniana) una de las ventajas de realizar cálculos con Mecánica Molecular es el permitir trabajar con moléculas de gran tamaño, como es el caso de la molécula de ADN, este tipo de cálculo hacen uso de un modelo donde una molécula se considera compuesta por átomos y éstos se mantienen unidos por enlaces, esta teoría permite predecir geometrías de equilibrio y energías relativas al mínimo global. La Mecánica Molecular es un método que no necesita de un Hamiltoniano, funciones de onda, ni mucho menos densidades electrónicas, es decir, no tratan explícitamente con los electrones, describe preferentemente los enlaces que se forman y no los que se rompen, considera un conjunto de aspectos que generan que la energía molecular sea en función de la geometría del sistema en estudio. Por otro lado, la importancia que tienen en la actualidad los cálculos computacionales con teoría cuántica, se debe a su excelente descripción de moléculas poliatómicas. Una de las aproximaciones más importante hoy en día para calcular las propiedades moleculares es la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT), se emplea el uso de la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental en esta teoría. Actualmente, DFT-D es el método dominante para efectuar cálculos mecánico cuánticos en cristales, se ha empleado en este trabajo de tesis esta

teoría (DFT-D), con el fin de tener un trabajo más completo y confiables resultados de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica.

Capítulo 1

Conceptos fundamentales para el estudio de cristales biomoleculares.

Una de las disciplinas fundamentales para el estudio de sistemas moleculares y claro atómicos es la cristalografía, pues gracias a ésta, se han logrado contribuciones en diferentes ramas de la investigación científicas, como la química, biología molecular, física aplicada, ciencia de materiales entre otras. Gracias al desarrollo de fuentes de rayos X de alta intensidad, y al trabajar con este método es necesario trabajar con sistemas cristalinos.

En un sólido, las moléculas ocupan una posición rígida y prácticamente no tienen libertad para moverse. Muchos sólidos tienen como característica un ordenamiento de largo alcance, es decir sus moléculas están distribuidas en una configuración regular tridimensional. De las propiedades características del sólido está, que tienen un volumen y posiciones fijas, una densidad alta, son virtualmente incompresibles y el movimiento de sus moléculas es que vibran en torno a formas definidas.

1.1 Conceptos sobre las fuerzas de interacción entre átomos y moléculas.

Fuerzas intramoleculares

Estas son las encargadas de mantener juntos a los átomos de una molécula. El enlace químico es un claro ejemplo de la participación de las fuerzas intramoleculares, estas fuerzas son las responsables de estabilizar a las moléculas individuales.

Fuerzas intermoleculares

Son las fuerzas de atracción y repulsión entre las moléculas, son las responsables del comportamiento no ideal de los gases. Ejercen con una mayor influencia en las fases condensadas de la materia, es decir, en los líquidos y los sólidos. Por lo tanto, las fuerzas intermoleculares son las principales responsables de las propiedades macroscópicas de la materia.

Para comprender las propiedades de la materia condensada es necesario entender los diferentes tipos de fuerzas intermoleculares: fuerzas dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, y las fuerzas de dispersión, a este conjunto de fuerzas de interacción es lo que los químicos denominan **fuerzas de Van der Waals**.

Fuerzas de dispersión

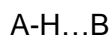
Son fuerzas de atracción que se generan a partir de los dipolos temporales inducidos en átomos y moléculas que en su estado natural son no polares.

Cuando se tienen moléculas o átomos no polares y se les acerca un ion o una molécula polar, la distribución electrónica del átomo o molécula (no polares) se distorsiona por la fuerza que ejercen los elementos polares, dando lugar a un dipolo. El átomo o molécula (no polar) sufre una reorganización de sus electrones que termina en una separación de sus cargas positivas y negativas, teniendo como resultado lo que se conoce como **dipolo inducido**.

Puente o enlace de hidrógeno

Es una interacción inter e intramolecular en la que se tiene la participación de un átomo de Hidrogeno junto con un átomo electronegativo (F, O o N).

Es una interacción dipolo-dipolo particularmente fuerte, entre el átomo de hidrógeno de un enlace polar, como N-H, O-H o F-H y un átomo electronegativo de O, N o F. En estas interacciones los átomos casi siempre están situados en línea recta:



En caso de que se tenga una desviación, el ángulo de enlace AHB puede desviarse hasta **30°**. La energía promedio de un puente de hidrogeno es demasiado grande más de 9.56 kcal/mol para una interacción dipolo-dipolo, por tal motivo tiene un fuerte efecto en la estructura y propiedades de muchos compuestos. La interacción coulombiana es la que describe las fuerzas en un enlace por puente de Hidrógeno. Por último, la energía de un enlace de hidrógeno depende de los aceptores y del donador. De mayor a menor energía de enlace tenemos las siguientes posibilidades:

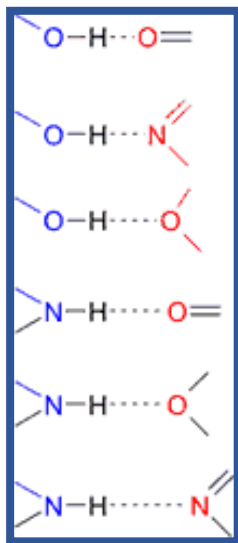


Figura 1.1. Representación de las combinaciones de los átomos que forman el enlace de Hidrógeno.

Son fuerzas relativamente altas que puede ser alcanzadas en condiciones óptimas, estos enlaces y su direccionalidad hacen que sean muy importantes en la estructura de las macromoléculas. Un ejemplo muy conocido es el emparejamiento de bases en el ADN.

Hasta ahora se ha explicado de qué tratan las fuerzas intermoleculares, que son fuerzas atractivas, pero también existe las fuerzas repulsivas entre moléculas. Cuando dos moléculas se ponen en contacto, la repulsión entre los núcleos y electrones entra en juego. La magnitud de las fuerzas de repulsión aumenta rápidamente a medida que se disminuye la distancia de separación que hay entre las moléculas en una fase condensada. Por tal razón los sólidos y líquidos son muy difíciles de comprimir.

1.2 Descripción de lo que es la estructura cristalina

Cuando un cristal crece en un medio ambiente constante, la forma que se desarrolla es como si fuesen adicionando de forma continua bloques constructivos idénticos, estos bloques constructivos son átomos, o grupos de átomos (moléculas) de modo que un cristal es una distribución periódica tridimensional de átomos.

Se construye un cristal ideal mediante la repetición infinita de unidades estructurales idénticas en el espacio. En los cristales más sencillos la unidad estructural es un solo átomo. Pero en muchos otros cristales se tiene que la unidad estructural más pequeña puede comprender muchos átomos.

Definición de Cristal

Es una composición de átomos dispuestos en un modelo que se repite periódicamente en las tres dimensiones. En el interior de un cristal, una vez elegido un punto al azar, existe un conjunto de puntos que poseen exactamente los mismos alrededores, a estos puntos se les conoce o denomina puntos reticulares y a todo el conjunto **retículo espacial**.

Si se unen mediante líneas rectas los puntos reticulares dividimos el espacio tridimensional en paralelepípedos. La repetición de estos paralelepípedos por traslación desde un punto reticular a otro genera el **retículo**.

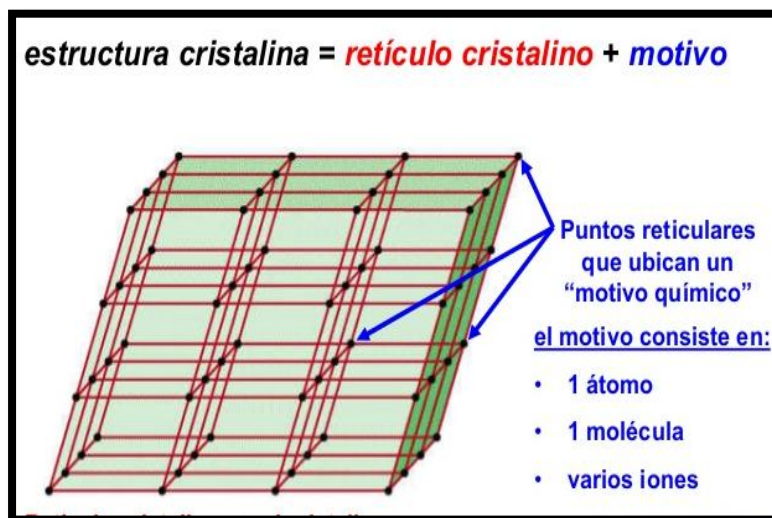


Figura 1.2. Representación de la estructura cristalina en tres dimensiones, contiene los puntos reticulares de la red espacial.

Tomando en cuenta lo ya mencionado, el paralelepípedo que por repetición es capaz de generar todo el cristal se denomina **celda unitaria**. La celda unitaria es la unidad básica que se repite periódicamente en un sólido cristalino, va a estar constituida por un número finito de átomos o moléculas que ocupen su volumen. Está caracterizada por seis magnitudes: tres longitudes a , b y c , tres ángulos α , β y γ también por tres vectores no coplanarios:

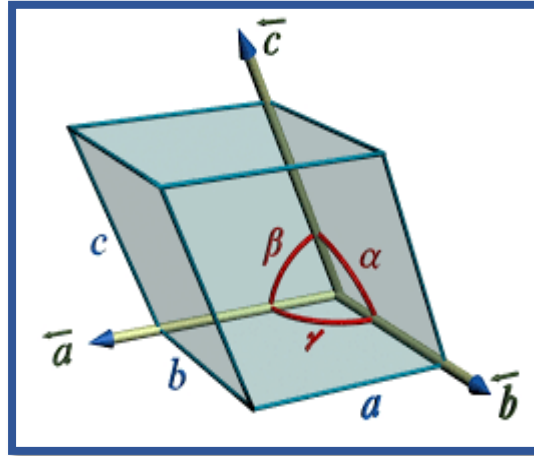


Figura 1. 3. La celda primitiva es representada por seis parámetros, tres vectores \vec{a} , \vec{b} y \vec{c} y tres ángulos α , β y γ .

Estos vectores definen los ejes de un sistema de coordenadas apropiado para la descripción del cristal, pues presenta en numerosos casos ventajas frente a un sistema cartesiano de coordenadas. Las posiciones dentro de la celda unitaria son especificadas mediante coordenadas fraccionarias (x/a , y/b , z/c). La elección de la celda unitaria no es única, hay un número infinito de posibilidades; cualquier paralelepípedo donde las aristas unan puntos reticulares es una celda válida.

Profundizando un poco en la estructura cristalina, se define la **red o retículo** mediante tres vectores de traslación fundamentales $\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2, \mathbf{y} \mathbf{a}_3$ de forma que la distribución atómica parece la misma en todos los aspectos, tanto cuando se examina desde el punto r como cuando se observa desde el punto

$$r' = r + u_1\mathbf{a}_1 + u_2\mathbf{a}_2 + u_3\mathbf{a}_3 \quad (1.1)$$

siendo u_1, u_2 y u_3 números enteros y arbitrarios. El conjunto de puntos r' definido por (1) para todos los valores de u_1, u_2 y u_3 definen una **red**.

La red y los vectores de traslación $\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2, \mathbf{y} \mathbf{a}_3$ se dice que son primitivos si dos puntos cualesquiera r y r' desde los cuales la distribución atómica tenga el mismo aspecto satisfacen siempre la expresión (1) con una adecuada selección de los números enteros $u_1, u_2, \mathbf{y} u_3$. Con esta definición de los vectores de traslación primitivos, no existe ninguna

celda de volumen menor que pueda servir como bloque constructor para la estructura cristalina.

Cuando existen puntos de la red únicamente en los vértices del paralelepípedo, entonces se dice que este es un paralelepípedo primitivo. se tiene que dos puntos cualesquiera de la red están conectados por un vector de la forma:

$$T = u_1a_1 + u_2a_2 + u_3a_3 \quad (1.2)$$

que hace referencia a una operación de traslación de la red. para una estructura dada es posible más de una red, y más de un conjunto de ejes para una red determinada.

1.3 cristalografía de rayos X

Las líneas espectrales de los rayos X de los átomos tienen una longitud de onda del orden de 1 \AA un tanto menor que los espaciamentos interatómicos típicos de un sólido, los cuales son del orden de $2-3 \text{ \AA}$, por lo tanto, para los rayos x, un cristal se comporta como una rejilla de difracción tridimensional. Para una rejilla óptica ordinaria, el espaciamiento puede deducirse a partir de la separación de los máximos de difracción y midiendo las intensidades relativas de ordenes diferentes, puede averiguarse algo acerca de la estructura de las líneas de la rejilla. En una forma exactamente similar, midiendo la separación de los máximos de difracción de los rayos x por un cristal, puede encontrarse el tamaño de la celda unitaria y, midiendo las intensidades, puede averiguarse algo acerca del arreglo de los átomos dentro de la celda unitaria.

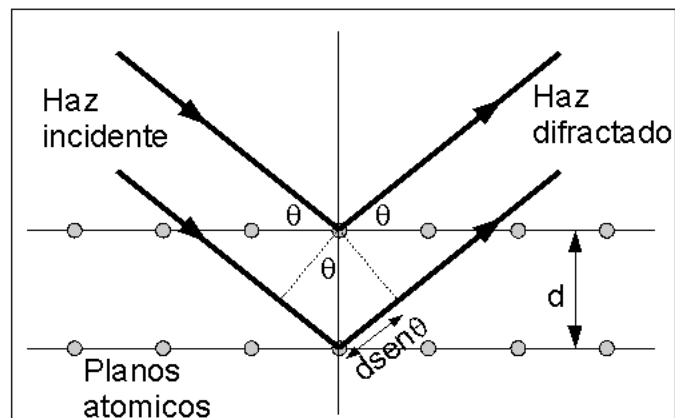


Figura 1.4. planos sucesivos de átomos ley de Bragg

Los rayos x que provienen de los átomos en un plano dado serán dispersados en fase, uno con respecto al otro, si se satisface la condición de reflexión en un espejo, el ángulo de incidencia es igual al ángulo de reflexión; en la cristalografía de los rayos x se acostumbra a usar el ángulo rasante θ en lugar del ángulo de incidencia, de modo que el haz de rayos x es desviado en un ángulo 2θ . Pero la reflexión coherente desde un solo plano no es suficiente; también es necesario que los planos sucesivos dispersen en fase como se puede ver en la imagen anterior siempre y cuando

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad (1.3)$$

Dónde n es un entero, ésta es la ley Bragg.

1.4 Cristalografía con Rayos X vs la cristalografía de neutrones

Los rayos X y los neutrones pueden ser difractados por un cristal, que nos brinda información estructural del mismo. La distribución de los átomos dentro de una celda unitaria determina la amplitud total dispersada, desde una celda unitaria, y, por consiguiente, las intensidades de los máximos de difracción. Al intentar deducir la estructura cristalina a partir de estas intensidades, los rayos X y los neutrones son complementarios; porque las secciones rectas de dispersión de rayos X y de neutrones varían, en forma diferente de un elemento a otro, los dos tipos de experimentos hacen énfasis en diferentes características de una estructura.

Son los electrones los encargados de dispersar los rayos X, principalmente los electrones extranucleares; por lo que se tiene una dispersión que crece paulatinamente con el número atómico. También decae con el incremento del ángulo de dispersión, debido a la interferencia destructiva entre la radiación dispersada por las diferentes partes de la nube electrónica de un átomo. Mientras que, para los neutrones, son dispersados principalmente por el núcleo. Debido a la posibilidad de dispersión resonante, la amplitud de dispersión no indica variación sistemática obvia alguna con el número atómico. Por lo tanto, los neutrones son particularmente útiles para la detección de elementos ligeros como el Hidrogeno y para distinguir entre elementos de número atómico semejante, y como el núcleo es muy pequeño se tiene que la amplitud dispersada no disminuye con el aumento del ángulo de dispersión.

Nota: En algunos casos, los rayos X pueden romper los enlaces químicos que mantienen la integridad estructural, lo que resulta en un modelo distorsionado de la molécula estudiada. Este problema afecta especialmente a los materiales de interés biológico.

1.5 La importancia del Acido Desoxirribonucleico (ADN) y su estudio

El ADN es la molécula más importante de las células vivas pues contiene toda la información que especifica la célula progenitora, al cabo de la división celular, es la molécula responsable de la herencia genética. La información necesaria para que la vida y la reproducción se lleven a cabo en los sistemas biológicos se encuentra en ésta molécula.

Es de suma importancia conocer la estructura de algunas moléculas y sobre todo si se trata de la molécula de ADN, existen muchos experimentos de laboratorio a través de la química y la física que se han enfocado en conocer el funcionamiento de esta y el papel que juega cada una de las hélices de la doble cadena; pero muchos de estos experimentos no permiten analizar los detalles más mínimos del sistema. Es ahí donde entra la importancia del estudio a través de los cálculos computacionales.

El Ácido Desoxirribonucleico (ADN) es un biopolímero, es una hélice doble, formada por dos cadenas de polinucleótidos complementarias y helicoidales, cada una de las cadenas está compuesta por un conjunto de nucleósidos, conectados por medio de un grupo fosfato; la molécula de ADN está limitada a la combinación de cuatro bases nitrogenada a lo largo de la cadena de polinucleótidos, dichas combinaciones permiten codificar la infinita diversidad de vida.

El estudio de dicho biopolímero mediante cálculos computacionales nos permite la comprensión del papel que juega la secuencia de bases de esta molécula de ADN. La información que posee y transmite el ADN de una célula es de diferentes tipos:

1. La secuencia de aminoácidos de cada una de las proteínas sintetizadas por la célula
2. Señales de iniciación y terminación para la síntesis de cada una de las proteínas.
3. Un conjunto de señales que determinan si una proteína determinada debe de formarse y cuantas tienen que sintetizarse por unidad de tiempo.

Toda esta información es la que se encuentra contenida en la secuencia de bases de lo que conocemos como ADN, a un que, lo que se describe en el punto 1 y 2 requiere del RNA pues el ADN sirve como molde para la síntesis de unas moléculas de mRNA (RNA mensajero), pues la secuencia de bases del mRNA es complementaria a una de las hélices del ADN y a partir de la secuencia del mRNA se traduce la secuencia de aminoácido, cada aminoácido está compuesto por grupos de tres bases llamados tripletes o codones.

La importancia de que la naturaleza haya seleccionado el uso de los **enlaces de hidrógeno** en lugar de las fuerzas de van der Waals, permite a la célula utilizar una menor cantidad de material genético para mantener la información; esto se debe a que las fuerzas de van der Waals son tan débiles que la frecuencia de error en la transmisión de la información sería mucho mayor que con los puentes de hidrogeno a menos que se tuviera un grupo más grande de bases o de moléculas para realizar uniones complementarias.

Transmisión de información de padres a hijos

En la formación de células hijas al dividirse una célula se debe tener una información idéntica a la de la célula madre, pues cada molécula de ADN debe de convertirse en dos moléculas idénticas que llevan la información de la célula de la cual proceden. Poniendo de manifestó la importancia de que se tenga la capacidad de formación de puentes de hidrógeno, pues el sistema de replicación requiere solamente que la base que se adiciona en el extremo creciente de la nueva cadena ser capaz de formar puentes de hidrogeno con la base que se está copiando.

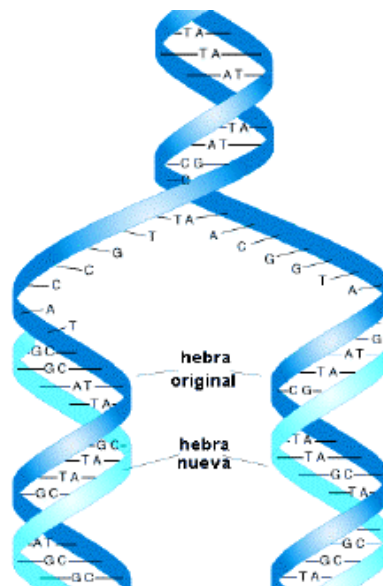


Figura 1.5 Replicación de la molécula de ADN.

La molécula de ADN debe tener una gran estabilidad pues la información que contiene se transmite de generación en generación por millones de años con solo algunos pequeños cambios.; pues la alteración de la estructura química de una base significaría la pérdida de información genética. En una célula existen un gran número de compuestos químicos que pueden atacar a una base libre, teniendo en cuenta este problema es comprensible que el porqué de la importancia de tener una doble hélice.

1.5.1 Bases Nitrogenadas

Se cuenta con la existencia de cinco bases nitrogenadas principales, las cuales son clasificadas en dos grupos, bases púricas (derivadas de la estructura de la purina) y bases pirimidínicas (derivadas de la estructura de la pirimidina). Cuatro de estas bases son las que forman parte de la cadena de ADN: Adenina (A), citosina (C), la guanina (G) y la timina (T), son compuestos orgánicos cíclicos.

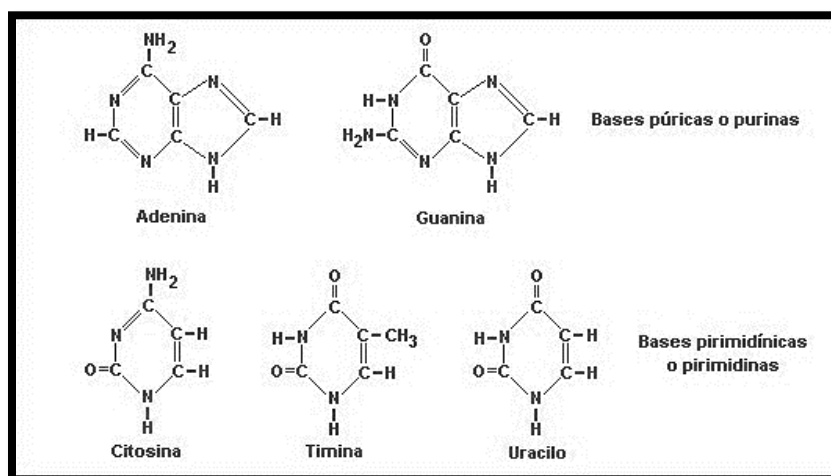


Figura 1.6 Bases nitrogenadas del ADN y en el ARN

Una de sus características es que presentan tautomería o isomería de grupos funcionales, debido a que un átomo de hidrógeno unido a otro átomo puede migrar a una posición vecina. Por otro lado, las bases nitrogenadas presentan suficiente carácter polar como para establecer puentes de hidrógeno, ya que tienen átomos muy electronegativos (nitrógeno y oxígeno) que presentan carga parcial negativa, y átomos de hidrógeno con carga parcial positiva, de manera que se forman dipolos que permiten que se formen estos enlaces de hidrógeno.

En la cadena de ADN la complementariedad de las bases ésta la clave de la estructura de este biopolímero, tiene importantes implicaciones ya que permite procesos como la replicación del ADN y la traducción del ARN en proteínas.

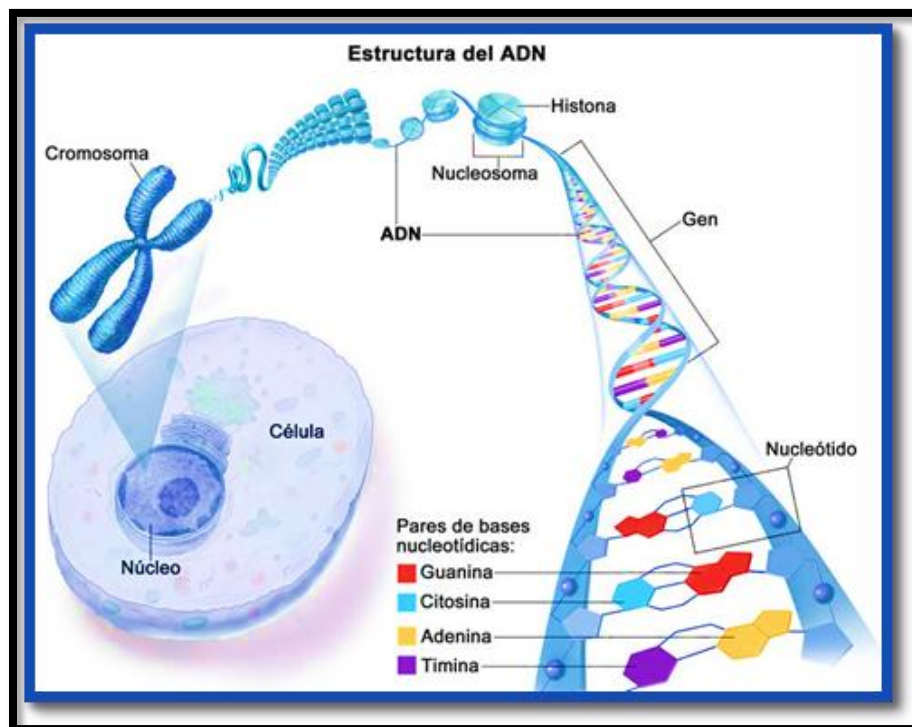


Figura 1.7. La herencia genética está en el ADN

La nomenclatura para la TIMINA es 2, 4-dioxo, 5-metilpirimidina. Es un derivado pirimidínico con un grupo oxo en las posiciones 2 y 4, y un grupo metil en la posición 5. En el ADN, la timina siempre forma se enlaza con la adenina de la cadena complementaria mediante 2 puentes de hidrógeno, T=A.

La CITOSINA tiene nomenclatura de 2-oxo, 4-aminopirimidina, y se representa en el código genético con la letra C. Es un derivado pirimidínico, con un grupo amino en posición 4 y un grupo oxo en posición 2. La citosina siempre se empareja en el ADN con la guanina de la cadena complementaria mediante tres enlaces de hidrogeno $C \equiv G$.

Para la ADENINA su nomenclatura es 6-aminopurina, y en el código genético se con la letra A. Es un derivado de la purina con un grupo amino en la posición 6. En el ADN siempre se empareja con la timina de la cadena complementaria mediante 2 puentes de hidrógeno, A=T.

Y finalmente la nomenclatura de la GUANINA es 6-oxo, 2-aminopurina. Es un derivado púrico con un grupo oxo en la posición 6 y un grupo amino en la posición 2. La guanina siempre se empareja en el ADN con la citosina de la cadena complementaria mediante tres enlaces de hidrogeno $C \equiv G$.

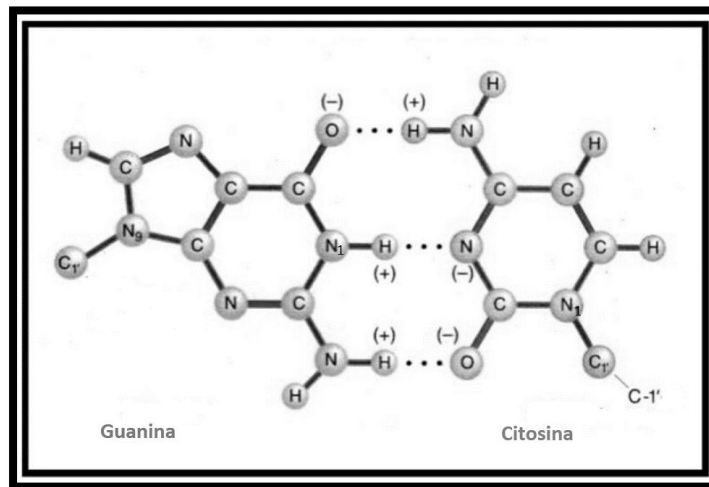


Figura 1.8. Interacción por puentes de hidrogeno entre $G \equiv C$ presente en el ADN

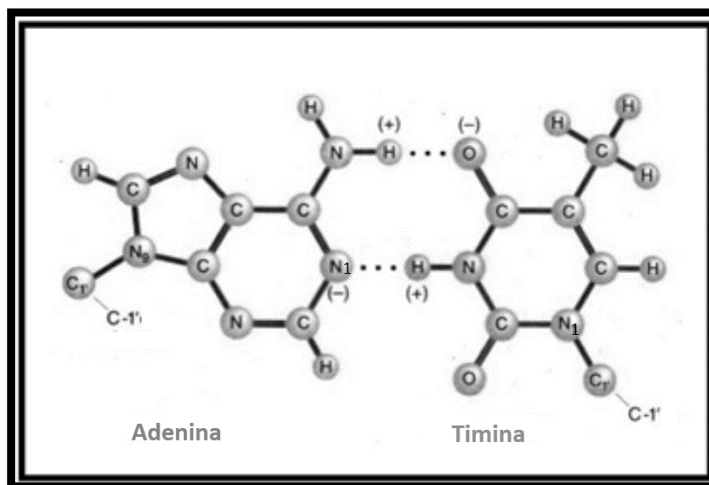


Figura 1.9. Interacción por puentes de hidrogeno entre $A=T$ presente en el ADN

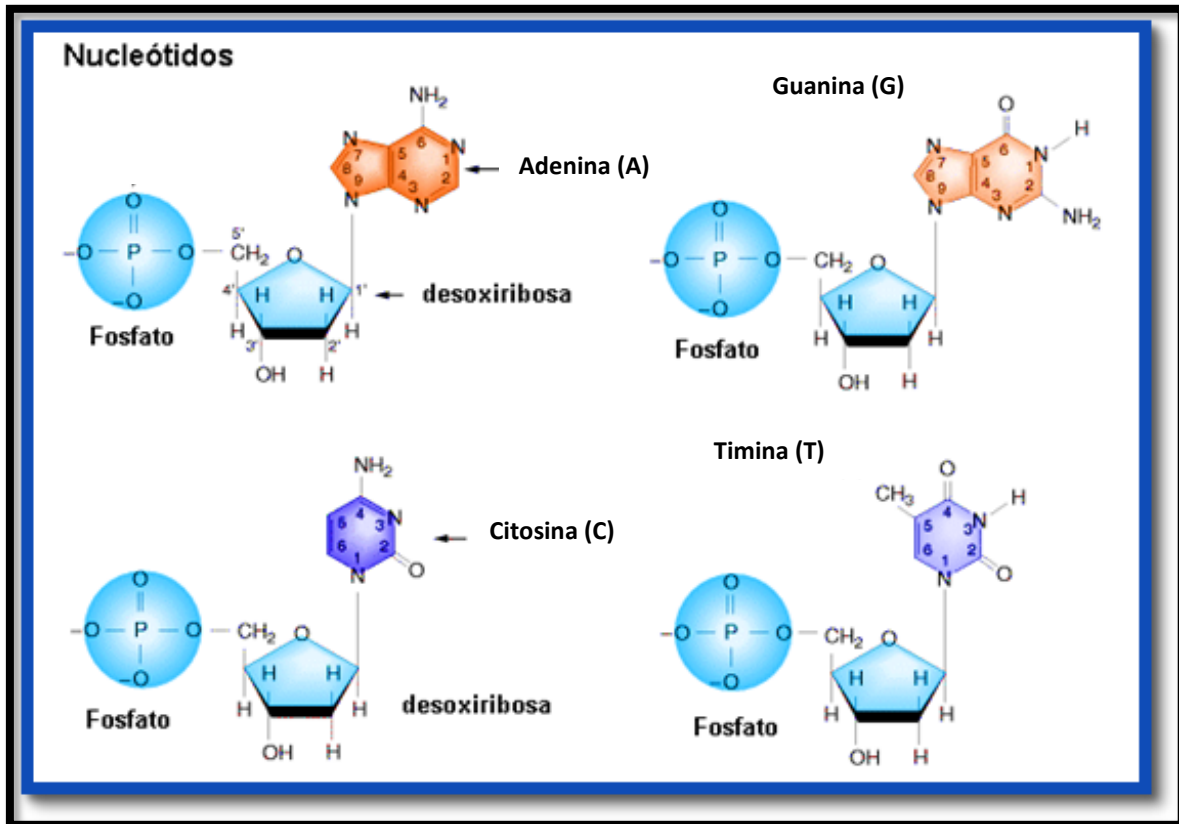


Figura 1. 10. Conjunto de Nucleótidos en el ADN

Capítulo 2

Métodos de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica para el estudio de biomoléculas

En este capítulo se describirá de manera breve cada uno de los campos de fuerza de Mecánica Molecular utilizados en los cálculos realizados para esta tesis, así como también la teoría del funcional de la densidad, tomando en cuenta la fuerza de dispersión del sistema (DFT-D).

Cuando se trabaja con sistemas de un gran número de átomos, el obtener resultados de cálculos moleculares y sobre todo cuánticos será muy costosa en tiempo de cálculo y va a exigir de una capacidad de cómputo considerable, debida a la precisión del calculo que se dese obtener.

Para el caso cuántico, realizar cálculos con sistemas de muchas partículas, su tiempo de cálculo va en aumento si se trabaja con teorías que parten de la función de onda, es por ello que se tiene la necesidad de buscar métodos y aproximaciones que nos permitan trabajar con sistemas poliatómicos; estos métodos permiten la obtención de cambios de energía, frecuencias de vibraciones, entre otras características que este tipo de cálculo permite conocer. Una de las teorías cuánticas de gran utilidad y eficiencia hoy en día es la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) que posteriormente será descrita y para sistemas cristalinos se emplea teoría de los funcionales de la densidad más dispersión (DFT-D) que también se va a describir más adelante en este capítulo.

Y en el caso de MM la eficiencia del método va a depender de los parámetros tomados en cuenta a la hora del cálculo, como de las geometrías de equilibrio que se buscan.

2.1 Modelado a través de Mecánica Molecular

La Mecánica Molecular (MM), considera sistemas atómicos desde el punto de vista de mecánica clásica, con fuerzas de interacción entre ellos. En este tipo de método se hace

uso de las leyes de la mecánica clásica que permiten la modelación de sistemas moleculares de gran tamaño. El punto de partida es que se considera que la formación de moléculas es mediante enlaces de átomos, se emplean parámetros como constantes de fuerzas de tensión de enlace y de flexión de enlace, se toman en cuenta las interacciones entre los átomos no enlazados. La energía utilizada es la cinética y potencial del sistema; este método construye una expresión de la energía potencial a partir de la interacción de las posiciones atómicas; minimizando esta expresión de energía para varios conformeros moleculares permite predecir geometrías de equilibrio.

El método de Mecánica Molecular, es aplicable a estados electrónicos fundamentales, la mayoría de sus aplicaciones son a compuestos orgánicos, hoy en día la ventaja de sus aplicaciones se debe a que éste tipo de cálculo es mucho más rápido en comparación a los cálculos cuánticos y permite el cálculo de sistemas de mayor tamaño que el permitido en los cálculos cuánticos.

2.1.1 ¿Qué es un campo de fuerzas?

Es el conjunto de leyes de la mecánica clásica y constantes utilizadas para la obtención de la energía del sistema molecular lo que se conoce como un campo de fuerzas.

Se compone de la suma sobre una serie de expresiones matemáticas que representan los cambios en la energía electrónica de la molécula, o podemos decir que es la suma de una serie de términos que modelan el estiramiento del enlace (E_{enlace}), la flexión en el ángulo de enlace o de valencia ($E_{\text{ángulos } \nu}$), flexiones fuera del plano ($E_{\text{torsión}}$) con rotación interna en torno a los enlaces, interacciones entre estos movimientos mencionados que producen un término que llamaremos termino cruzado ($E_{T.\text{cruzados}}$) y las Interacciones entre átomos no enlazados son: interacción de Van der Waals (E_{vdw}), interacciones electrostáticas (E_{elect}) y las de los puentes de hidrogeno E_{HB} .

$$E_{\text{total}} = E_{\text{enlace}} + E_{\text{ángulos } \nu} + E_{\text{torsion}} + E_{T.\text{cruzados}} + E_{\text{vdw}} + E_{\text{electrostatica}} \quad (2.1)$$

Los términos de la ecuación (2.1) define a que se le llama **campos de fuerzas para la Mecánica Molecular**, pues se tiene que las derivadas de la función energía potencial determinan las fuerzas sobre los átomos.

Un campo de fuerzas contendrá expresiones analíticas para cada uno de los términos de la ecuación (2.1) y los valores para cada uno de los parámetros que intervienen en esas fórmulas. Este método de MM en ocasiones es denominado como campo de fuerza empírico. Los campos de fuerzas empíricos no solo se utilizan en cálculos de moléculas simples, sino también para simulaciones de dinámica molecular de líquidos y disoluciones, donde se integra la segunda ley de Newton para los movimientos de los átomos con el tiempo, en sistemas que contienen cientos de moléculas.

2.1.2 Descripción de cada uno de los términos que forman la energía total en MM

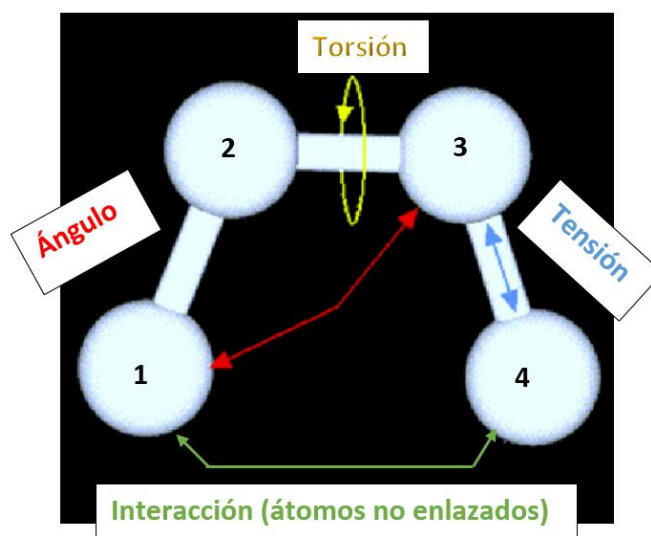


Figura 2.1. Interacciones presentes en un sistema de 4 moléculas, interpretación de la mecánica molecular.

Enlace de valencia:

Para la MM cada uno de los átomos se describe como una partícula puntual y las moléculas se describen en términos de "átomos unidos" por enlaces, dichos enlaces son descriptos usando la "ley de Hooke":

$$E_{\text{enlace}}(ij) = \frac{1}{2}k_{ij}(l_{ij} - l_{ij}^0)^2 \quad (2.2)$$

Entonces el primer término de la ecuación (2.1) es la energía potencia total de enlace, y esta es obtenida sumando la energía potencial de enlace entre cualquier par de átomos inmediatos que forman una molécula, por lo que la energía total de enlace es:

$$E_{enlace} = \sum E_{enlace, ij} \quad (2.3)$$

Ángulos de valencia:

Las variaciones de la energía asociada a las deformaciones del ángulo de valencia son modeladas por un polinomio:

$$E_{angulos\ v} = \frac{1}{2} [k_{ijk} + k_{ijk}^3 (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0) + k_{ijk}^4 (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2 + \dots] (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2 \quad (2.4)$$

Donde θ_{ijk} es el ángulo entre los enlaces ij y jk , pues θ_{ijk}^0 es un valor de referencia para el ángulo.

Nuevamente se tiene que la energía potencial total para el término del ángulo es la suma de todas las energías potenciales de cada ángulo de la molécula.

Angulo de torsión o ángulo diedro:

Este es el ángulo formado entre el semiplano ijk y el semiplano jki. Cada ángulo se encuentra en el intervalo $0 < w < 360$. Para la dirección de dicho ángulo se define que una rotación en dirección de las agujas del reloj corresponde a un valor positivo.

$$\sum_i \sum_1^3 K_{\phi_i}^{(n)} (1 - \cos n\phi_i) \quad (2.5)$$

Términos cruzados:

Son utilizados principalmente cuando se desea crear restricciones al movimiento de los átomos. Los términos más usados son entre tensión- flexión, tensión-tensión, tensión-torsión, flexión- torsión y flexión - flexión.

Interacciones electrostáticas:

La suma de todas las interacciones electrostáticas entre todos lo pares de átomos existentes, sin tomar en cuenta a los pares más próximos, debido a que estos pares aportan una mínima contribución. Los pares son los formados por los átomos: 1,2 y 1,3.

Esta energía es calculada a partir de una expresión de energía potencial Coulombiana:

$$E_{elect} = \frac{q_i q_j}{\epsilon_r R_{ij}} \quad (2.6)$$

$$E_{ij}^{elect}(R_{ij}) = \frac{332 q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \quad (2.7)$$

Para el caso de la ecuación (2.7) ϵ es la constante dieléctrica local, q_i y q_j las cargas efectivas de cada átomo. La ecuación contiene un coeficiente numérico que permite que la energía tenga unidades de kcal/mol; con la distancia de interacción del par de átomos en Å y la carga está en fracciones de la carga del electrón.

Interacciones de Van der Waals:

Se refiere a las interacciones de todos los pares de átomos que no se unen entre sí o al mismo tercer átomo. Es una interacción a distancia y son fuerzas atractivas o repulsivas entre moléculas o partes de una misma molécula.

La expresión para la energía de interacción Van der Waals es:

$$E(R_{ij}) = \frac{-A_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{R_{ij}^{12}} \quad (2.8)$$

Donde R_{ij} , es la distancia entre los átomos i y j ; A_{ij} y B_{ij} son parámetros ajustables. Si las interacciones son entre dos dipolos inducidos en los átomos o moléculas, se conocen como fuerzas de London.

Esta ecuación 2.8 cuenta con un término para la atracción ($-A_{ij}/R_{ij}^6$) y el término (B_{ij}/R_{ij}^{12}) corresponde a las interacciones de repulsión de corto alcance.

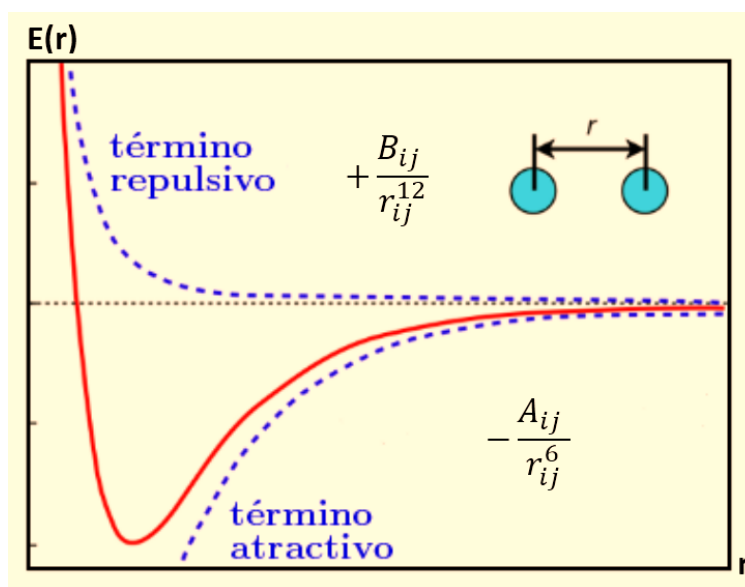


Figura 2.2 Término de atracción y repulsión para la curva del potencial de Lennard Jones

Cada uno de los coeficientes (A_{ij} y B_{ij}) puede estimarse a partir de los valores de energía en equilibrio para pares neutros de átomos y con un valor de distancia interatómica de equilibrio.

Empleando la ecuación (2.8) se obtiene a través de la derivada y resolviendo el sistema de ecuaciones que

$$A_{ij} = -2\varepsilon_{ij}(R_0)R_0^6 \quad (2.9)$$

$$B_{ij} = -\varepsilon_{ij}(R_0)R_0^{12} \quad (2.10)$$

Con R_0 y ε_{ij} los valores de distancia y energía en equilibrio, esto tiene un ajuste a los datos experimentales.

En la actualidad la mayoría de los campos de fuerza modernos utilizan las potencias 6-12 para la descripción de las interacciones de Van der Waals, pues dicha interacción es descrita a través del potencial **Lennard- Jones** :

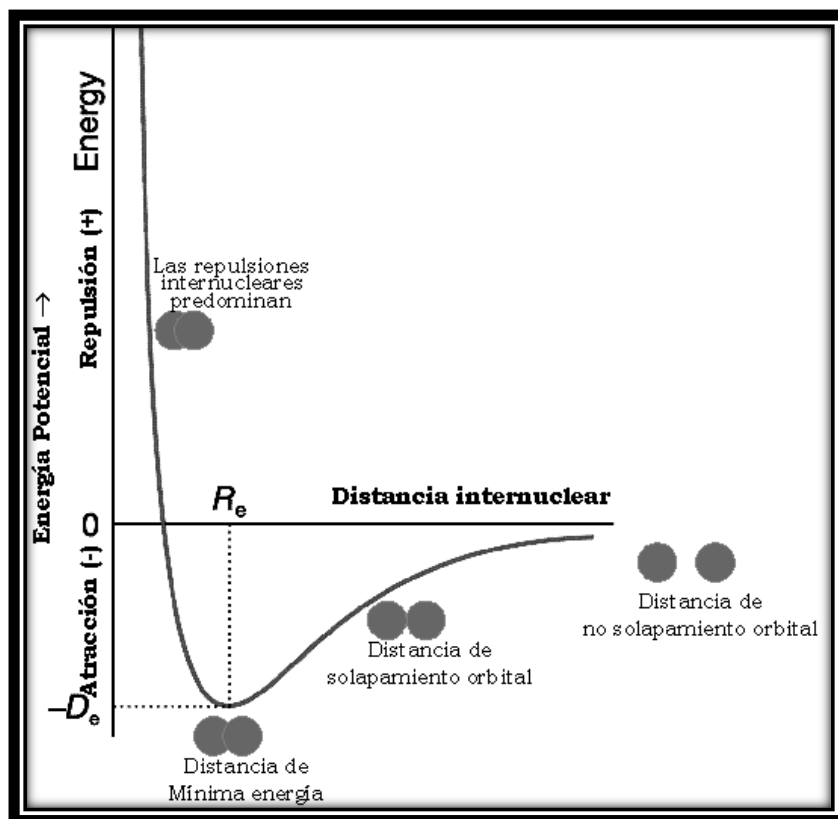


Figura 2.3. Curva de energía para la interacción de Van der Waals descrita por un potencial Lennard- Jones.

Para los términos no enlazados de la energía intramolecular (es decir, las interacciones entre los átomos en una molécula separados por tres enlaces químicos; ver imagen 2.1) son tomados en cuenta, pero con un coeficiente menor que 1, ya que estas interacciones están incluidas en los términos de torsión.

Las distancias entre átomos (valores para R_{ij}) y los valores para los mínimos de energía ε_{ij} (o energía de equilibrio) para pares de átomos diferentes son obtenidos de la siguiente manera:

$$R_{ij} = R_i + R_j \quad (2.11)$$

$$\varepsilon_{ij} = (\varepsilon_i \varepsilon_j)^{\frac{1}{2}} \quad (2.12)$$

Enlaces de Hidrogeno (HB): Una de las interacciones de gran importancia sobre todo para la existencia de la interacción de la doble cadena del DNA son los enlaces de Hidrógeno. Para la representación de dicho enlace, los potenciales que describen la geometría optada por el **HB** emplea la expresión del potencial **Lennard-Jones** y se hace uso de una expresión que toma en cuenta una función angular ($f(\gamma)$), dicha función tiene como fin representar a el ángulo de orientación del enlace (HB):

$$E_{ij}^{HB}(R_{ij}) = -\frac{A_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \left[-\frac{A_{ij}^0}{R_{ij}^6} + \frac{B_{ij}^0}{R_{ij}^{12}} \right] f(\gamma) \quad (2.13)$$

En algunos campos de fuerza se emplea un potencial 10-12 para las interacciones de los átomos que participan en dicha interacción (por enlaces de hidrógeno), con el fin de describir la dependencia de la distancia de una manera más aguda.

La gran importancia del estudio de sistemas moleculares con el método de MM es que en la actualidad esta teoría es utilizada no sólo en trabajos teóricos y computacionales sino también como parte de estudios experimentales (por ejemplo, muchas estructuras de proteínas, ácidos nucleicos y sus complejos con otras moléculas depositadas en Protein Data y Nucleic Acid Data Bank son los resultados de los refinamientos de MM).

Por otro lado, los términos semiempíricos semejantes a MM se usan ampliamente ahora en algunos estudios basados en la mecánica cuántica. La inclusión sistemática de dichos términos comenzó a partir de la adición de términos de dispersión a los cálculos de la teoría funcional de densidad estándar, desde la creación del denominado método DFT-D. Los

desarrollos recientes y las aplicaciones de diferentes métodos de DFT-D (DFT-D2, DFT-D3) demostraron su poder predictivo para sistemas biomoleculares.

En la actualidad existen varios campos de fuerzas que permiten el estudio de sistemas moleculares, cada uno cuenta con sus propias expresiones analíticas y sus parámetros para cada término de la ecuación (2.1).

Cada campo de fuerzas asigna incluso un número de posibles tipos de átomos que va a depender del número atómico y el entorno molecular.

2.1.3. Campo AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)

El campo de fuerzas AMBER cuenta con sus propias expresiones analíticas que permiten calcular cada término de energía potencial.

La expresión empleada para lo que se conoce como cálculos de MM es:

$$E_{total} = \sum_{Enlace} K_R |R - R_0|^2 + \sum_{Angulos} K_\theta |\theta - \theta_0|^2 + \sum_{Diedros} \frac{V_n}{2} [1 \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right] + \sum_{HB} \left[\frac{C_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{R_{ij}^{10}} \right] \quad (2.14)$$

2.1.4. Campo CHARMM (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics)

Este campo de fuerzas toma en cuenta para las proteínas un potencial armónico entre los átomos 1,3, que definen un ángulo de valencia; de esta manera genera una mejor representación de los modos vibracionales para los modelos moleculares, este término es conocido como Urey-Bradley.

También toma en cuenta un término cruzado entre dos ángulos diedros adyacentes, dicho término es conocido como CMAP:

Para los términos intramolecular:

$$\begin{aligned}
 & \sum_{\text{enlace}} K_b(b - b_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{angulos}} K_\theta(\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{diedros}} K_\varphi(1 + \cos(n\varphi - \gamma))^2 + \sum_{\text{diedros inp}} K_\psi(\Psi - \Psi_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{Urey-Bradley}} K_{UB}(r_{1,3} - r_{1,3,0})^2
 \end{aligned} \tag{2.15}$$

Y para la parte intermolecula la expresión empleada es:

$$E_{no-bon} = \sum_{no-bon} \frac{q_i q_j}{4\pi D r_{ij}} + \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{R_{min,ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{min,ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \tag{2.16}$$

En 1992, se realizó una de las modificaciones más importantes al campo de fuerzas CHARMM en donde se tomó en cuenta a todos los átomos incluyendo a los átomos de Hidrogeno.

2.1.5. Potencial POLTEV

Es un campo de fuerzas creado en 1967, su creador es el Dr. Valei Poltev; en la primera versión del campo las interacciones de Van der Waals estaban representadas de forma exponencial. Posteriormente es en 1979 que se realiza una nueva interpretación a dicha interacción y es expresada como un potencial Lennard-Jones; donde los términos de fuerza de atracción tienen la forma r^{-6} . En el año de 1984 se realiza la descripción de las interacciones por enlace de Hidrogeno, empleando el termino r^{-10}

$$E(r_{ij}) = K \frac{q_i q_j}{r_{ij}} - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{10}} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \tag{2.17}$$

Y para las interacciones restantes se utiliza la expresión

$$E(r_{ij}) = K \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \tag{2.18}$$

Pero en la actualidad y para los cálculos realizados en este trabajo de tesis se emplea la ecuación (2.18) incluyendo para las interacciones de enlace de Hidrogeno.

Una de las contribuciones de este trabajo es la mejora al campo de fuerzas POLTEV, con mejores propuestas para los parámetros que involucran estas interacciones entre átomos no enlazados, a través de la reinterpretación y los nuevos valores asignados a ϵ_{ij} y r_{ij} (energía y distancia de equilibrio).

2.2 Teoría del funcional de la densidad (DFT)

La función de onda electrónica para un sistema de n-electrones depende de $3n$ coordenadas espaciales y n coordenadas de espín, ya que el operador Hamiltoniano electrónico a estudiar contiene los términos espaciales de varios electrones. Esto motivó a la búsqueda de funciones que impliquen menos variables, entonces surgió la pregunta de si era posible desarrollar una teoría de muchas partículas que dependiera solo del número de estas para calcular la energía y otras propiedades. Pues, la función de onda para una molécula polielectrónica contiene más información de la que podría ser necesaria, y sobre todo difícil de manejar, y la cual le falta un significado físico directo para su interpretación.

El trabajo de la búsqueda de dicha función, inicio con la transformación de los operadores de energía cinética y energía potencial para un nuevo espacio, cuya variable principal seria el número de partículas tomado en cuenta como la densidad electrónica.

2.2.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn

En 1964, Pierre Hohenberg y Walter Khon demostraron que para un sistema electrónico con estado base no degenerado, la energía del estado fundamental E_0 , está determinada unívocamente por la densidad electrónica del estado fundamental ρ_0 , una función de solamente tres variables que es la densidad electrónica.

El primer Teorema de Hohenberg-Kohn

"Toda observable de un sistema mecánico cuántico estacionario es determinada por la densidad electrónica del estado base"

En la aproximación de Born-Oppenheimer el Hamiltoniano de la ecuación de Schrödinger es de la forma

$$\hat{H}\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \vec{x}_3, \dots) = E\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \vec{x}_3, \dots) \quad (2.19)$$

Donde se considera en \hat{H} a la energía cinética, la interacción núcleo- electrón y la interacción electrón-electrón. Con \vec{x}_i , las variables espaciales y de spin para cada electrón se denota como $\vec{r}_i \overline{\sigma}_i$

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} + \hat{V}_{ee} \quad (2.20)$$

el operador de energía cinética es de la forma

$$\hat{T} = \sum_{i=1}^N \left(\frac{-\nabla_i^2}{2} \right) \quad (2.21)$$

Con

$$\hat{V} = \sum_{i=1}^N v(\vec{r}_i) = - \sum_1^N \sum_1^{N1} \frac{z_\alpha}{r_{\alpha,i}} \quad (2.22)$$

La interacción electrón - electrón es de la forma

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{i < j}^N \left(\frac{1}{r_{ij}} \right) \quad (2.23)$$

Por lo que la densidad electrónica en el teorema de (HK) esta expresada como

$$\rho(\vec{r}_i) = \sum_\sigma N \int |\Psi(x_1, x_2, x_3 \dots x_n | dx_1 dx_2 \dots dx_n) \quad (2.24)$$

Es un mapeo uno a uno. se toma en consideración un potencial externo, que permite relacionar la densidad, la función de onda y el potencial

$$\begin{aligned} \hat{V} &\rightarrow \Psi \rightarrow \rho \\ \hat{V} &\leftarrow \Psi \leftarrow \rho \end{aligned} \quad (2.25)$$

En un estado base no degenerado.

Por lo que es simple y preciso que cada \hat{V} relacione a la función de onda Ψ mediante la solución de la ecuación de Schrödinger (2.19) y la densidad pueda encontrarse mediante la integración en la ecuación (2.24)

Por lo tanto, la función de onda del estado fundamental y la energía y en este caso, todas las funciones de onda y energía de los estados excitados están determinadas por la densidad electrónica del estado fundamental.

El segundo Teorema de Hohenberg-Kohn

“La densidad exacta para el estado base de un sistema con un potencial particular externo puede encontrarse por la minimización del funcional de energía”.

Como una consecuencia directa entre la relación biyectiva $\hat{V} \leftrightarrow \Psi \leftrightarrow \rho(\vec{r})$ y la relación de $\rho(\vec{r}) \rightarrow \hat{V}$ se indica que determinará el potencial externo aplicado sobre el sistema y así el hamiltoniano completo, por lo tanto, en adición al primer teorema de Hohenberg-Kohn (HK) nos dice que el funcional de energía de un sistema dentro de un potencial particular externo \hat{V}_0 debe tener la forma:

$$EV_0[\rho] = \langle \Psi[\rho] | \hat{T} + \hat{V}_0 + \hat{V}_{ee} | \Psi[\rho] \rangle \quad (2.26)$$

Donde la densidad exacta del estado base puede ser encontrado por la minimización de $EV_0[\rho]$ en términos de la densidad.

$$E_0[\rho] = \min EV_0[\rho] \quad (2.27)$$

Así la parte funcional de energía $F_{HF}[\rho]$, el cual no incluye al potencial externo se entiende como un funcional universal de la densidad:

$$E_{XC}[\rho] = F_{HF}[\rho] - T_s[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}) d\vec{r} \rho(\vec{r}') d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (2.28)$$

Y donde $T_s[\rho]$ es la energía cinética del sistema y el integrado corresponde a la interacción coulombiana respectivamente.

$$F_{HK}[\rho] = \langle \Psi[\rho] | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi[\rho] \rangle \quad (2.29)$$

Los teoremas de Hohenberg-Kohn no pueden ser utilizados directamente por la falta de sencillez en la comprensión de cada termino, es por tal razón en 1965 Khon y Sham hacen la proposición de un esquema mucho más practico; llegar a una solución bajo un método auto-consistente.

2.2.2 Las ecuaciones de Khon Sham

Si se emplea un potencial externo $\hat{V}_{s,o}$ donde los electrones se mueven y con $\hat{V}_{ee} = 0$ entonces la ecuación de Schrödinger es de la forma:

$$\left(\frac{-\nabla^2}{2} + \hat{V}_{s,o}(\vec{r}) \right) \phi_r(\vec{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\vec{r}) \quad (2.30)$$

La densidad del sistema es

$$\rho_s(\vec{r}) = \sum_{i=1} |\phi_i(\vec{r})|^2 \quad (2.31)$$

La energía cinética de este sistema en términos de Khon -Sham es dada por

$$\hat{T}_s[\rho] = \sum_{i=1} \langle \phi_i | \frac{-\nabla^2}{2} | \phi_i \rangle \quad (2.32)$$

Entonces la energía total del sistema molecular de la siguiente forma

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int V_0(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})d\vec{r} \rho(\vec{r}')d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + E_{XC}[\rho] \quad (2.33)$$

Se introduce un funcional de intercambio correlación

$$E_{XC}[\rho] = F_{HF}[\rho] - T_s[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})d\vec{r} \rho(\vec{r}')d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (2.34)$$

Empleando el teorema de HK

$$\frac{E[\rho]}{\rho(\vec{r})} = 0 \text{ Cuando } \rho \mapsto \rho_0 \quad (2.35)$$

el funcional de energía $E[\rho]$ es estacionario para pequeñas variaciones de $\delta\rho(\vec{r})$ alrededor de la densidad exacta $\rho_o(\vec{r})$ esto lleva a

$$\frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta\rho(\vec{r})} \Big|_{\rho=\rho_0} = -V_0(\vec{r}) \quad (2.36)$$

Igualmente, para el sistema no interactuante se tiene

$$\frac{\delta T_{HK}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \Big|_{\rho=\rho_0} = -V_{s,0}(\vec{r}) \quad (2.37)$$

diferenciando en la ecuación (2.34) tendremos

$$V_{s,0}(\vec{r}) = V_0(\vec{r}) + V_H(\vec{r}) + V_{XC}(\vec{r}) \quad (2.38)$$

y con esto la ecuación (2.30) se expresa como

$$\left[\frac{-\nabla^2}{2} + V_0(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}') d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho(\vec{r})} \right] \phi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\vec{r}) \quad (2.39)$$

Con
$$\frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho_i(\vec{r})} = -V_0(\vec{r}) \quad (2.40)$$

es el potencial de intercambio correlación.

2.3 Teoría del funcional de la densidad más dispersión (DFT-D)

La teoría de Kohn-Sham (KS-DFT) es ahora el método más ampliamente utilizado para cálculos de estructuras electrónicas en física de materia condensada y química cuántica. Posteriormente surge el método DFT-D, en éste se toma en cuenta las interacciones presentes por la fuerza de dispersión, debidas a interacción dipolo-dipolo; estas fuerzas pueden ser muy pequeñas, pero al sumarse todas estas pequeñas contribuciones pueden llegar a modificar e impactar en la energía total de un sistema.

En la teoría DFT fue necesario agregar un término empírico para poder obtener DFT-D, el éxito se debe principalmente a las muchas propiedades de varias moléculas y sólidos que fueron tomados en cuenta para la propuesta del termino empírico.

Un inconveniente general de todos los funcionales comunes de GGA, es el incluir funcionales híbridos, que reemplazan parte del intercambio de HF local por no local, debido a que no pueden describir correlaciones electrónicas de largo alcance que son responsables de las fuerzas de van der Waals (vdW, dispersión)

Las interacciones vdW entre átomos y moléculas juegan un papel importante en muchos sistemas químicos, están en equilibrio con interacciones electrostáticas e intercambio-correlación, en conjunto, controlan, por ejemplo, las estructuras de ADN y proteínas, el

empaquetamiento de cristales, la formación de agregados, la orientación de moléculas sobre superficies o en películas moleculares.

El problema de DFT para las interacciones vdW se ha convertido en un campo muy activo de investigación y los enfoques más recientes de los últimos 2-3 años.

2.3.1 ¿LDA Y GGA incluyen las Fuerzas de Dispersión?

LDA y GGA tampoco reproducen las fuerzas de dispersión. En este caso, el problema se debe a la naturaleza de corto alcance del funcional de correlación en LDA / GGA. En LDA, la densidad de energía de correlación viene dada simplemente por la energía de densidad e_c^{HEG} del gas de electrones homogéneo (HEG), evaluado con la densidad local,

$$E_c^{LDA}[n] = \int d^3r e_c^{HEG}(n(r)) \quad (2.41)$$

Uno se da cuenta inmediatamente de que sólo las regiones en el espacio con la densidad que no desaparece contribuyen a la energía de correlación. Ahora consideremos dos átomos de capa superior cerrada neutral que están tan separados que no existe ninguna superposición entre sus densidades; la densidad de este sistema es idéntica a la suma de las dos densidades atómicas. Esta es la situación en la que las fuerzas de dispersión se vuelven importantes, ya que no hay interacción electrostática entre los dos átomos ni pueden formarse orbitales de unión. Solamente la atracción entre las excitaciones virtuales del dipolo en los dos átomos puede conducir al enlace molecular, es decir la fuerza de dispersión de London.

En el LDA, sin embargo, cualquier enlace molecular proporcionado por E_c requiere que las densidades atómicas se superpongan, ya que la energía de unión debe resultar de la dependencia de densidad no lineal de E_c^{LDA}

$$E_b = E_c^{LDA}[n_A + n_B] - E_c^{LDA}[n_A] - E_c^{LDA}[n_B] \quad (2.42)$$

Esto significa que las fuerzas de dispersión no pueden ser descritas por la LDA.

Como en el caso de los iones negativos, este problema no se resuelve usando el GGA,

$$E_c^{GGA}[n] = \int d^3r e_c^{GGA}(n, (\nabla n)^2, \nabla^2 n) \quad (2.43)$$

Su densidad de energía de correlación $e_c^{GGA}(r)$ sólo toma en cuenta la densidad en la vecindad inmediata de r $e_c^{GGA}(r)$ ésta desaparece por lo tanto donde $n(r)$ desaparece.

Ni LDA ni GGA pueden mediar la fuerza de largo alcance generada por las excitaciones virtuales. No sólo el funcional de intercambio exacto es muy no local, sino también el funcional de correlación exacta.

Es por ellos que en DFT-D se toma en cuenta la dispersión en la energía total del sistema a través de la suma de un término empírico (E_{disp}) :

$$E_{MF-D} = E_{MF} + E_{disp} \quad (2.44)$$

Donde E_{MF} es la energía principal del campo (p ej. HF o DFT) y E_{disp} es la corrección de dispersión empírica dada por

$$E_{disp} = s_6 \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{net}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{disp}(R_{ij}) \quad (2.45)$$

Aquí N_{at} es el número de átomos en el sistema, C_6^{ij} denota el coeficiente de dispersión para el par de átomos ij , s_6 es un factor de escalamiento global y R_{ij} es la distancia interatómica. Como un complemento a la teoría de los funcionales de la densidad estándar de Kohn-Sham, DFT-D se ha perfeccionado para dar una mayor precisión, y predicción física más certera. Esto tiene dependencia directa en los principales y nuevos coeficientes de dispersión específicos de átomos por parejas, que se calculan a partir de primeros principios. Los coeficientes para los nuevos términos de dispersión, hasta el octavo orden se calculan utilizando relaciones de recursividad establecidas. Se utilizan para interpolar entre los coeficientes de dispersión de los átomos en diferentes ambientes químicos.

El método, sólo requiere un ajuste de dos parámetros globales para cada funcional de densidad, pues es asintóticamente exacto para un gas de interacción débil de átomos neutros, y fácilmente permite el cálculo de fuerzas atómicas.

El método ha sido evaluado en conjuntos de referencia estándar para las interacciones no covalentes intermoleculares e intermoleculares con un énfasis particular en una descripción coherente de los sistemas ligeros y de elementos pesados. Se propone el método DFT-D, como una herramienta general para el cálculo de la energía de dispersión en las moléculas y sólidos de cualquier tipo bajo la teoría del funcional de la densidad, pero, sobre todo, de bajo costo computacional, para sistemas con una estructura electrónica relativamente grande.

Capítulo 3

Metodología de trabajo para realización de los cálculos

En este trabajo de tesis se realizó la búsqueda del mínimo global para el cristal 1-Metil-Timina usando MM y MC (DFT-D). Los cristales de 1-Metil-Timina [1] son los más adecuados para los propósitos de este estudio debido a que se conoce por medio de la difracción de neutrones las posiciones mutuales de los átomos o moléculas que forman el cristal, esto es de suma importancia para la verificación de los resultados computacionales realizados en este trabajo. Se cuenta con los resultados experimentales de un segundo cristal analizado en el presente trabajo, este es el cristal formado por la molécula de 1-Metil-Uracilo [2].

La optimización de todos los átomos que generan el cristal molecular, permitió hacer un análisis de todas las interacciones presentes en el cristal para cada uno de los mínimos obtenidos; Los cálculos fueron realizados a través del software PMC [7], se emplearon los parámetros de los campos de fuerzas descritos en el capítulo anterior (AMMBER [3], CHARMM [4] y POLTEV [5].

Para la iniciación de un cálculo en el programa PMC es necesario contar con las coordenadas iniciales del sistema de átomos, la simetría del cristal y los valores de los parámetros del respectivo campo de fuerza a utilizar. Las coordenadas utilizadas en el archivo de entrada que leerá PMC son las reportadas experimentalmente [1] y [2].

Como resultado se obtienen un conjunto de mínimos locales y el mínimo global, geometrías seleccionadas por el software CRYCOM [8]. El archivo de salida (archivo.cif) es un resumen de las posibles configuraciones geométricas para dicho sistema de átomos.

El archivo. cif es visualizado a través del programa Mercury 3.7 [9], dicho programa nos permite generar el contenido de las celdas unitarias que forman el cristal, conocer los valores para los parámetros de la celda. De esta manera fue posible verificar la geometría reportada para cada mínimo; y medir las respectivas distancias y ángulos entre los átomos que forman a las moléculas (como se muestra en el siguiente esquema):

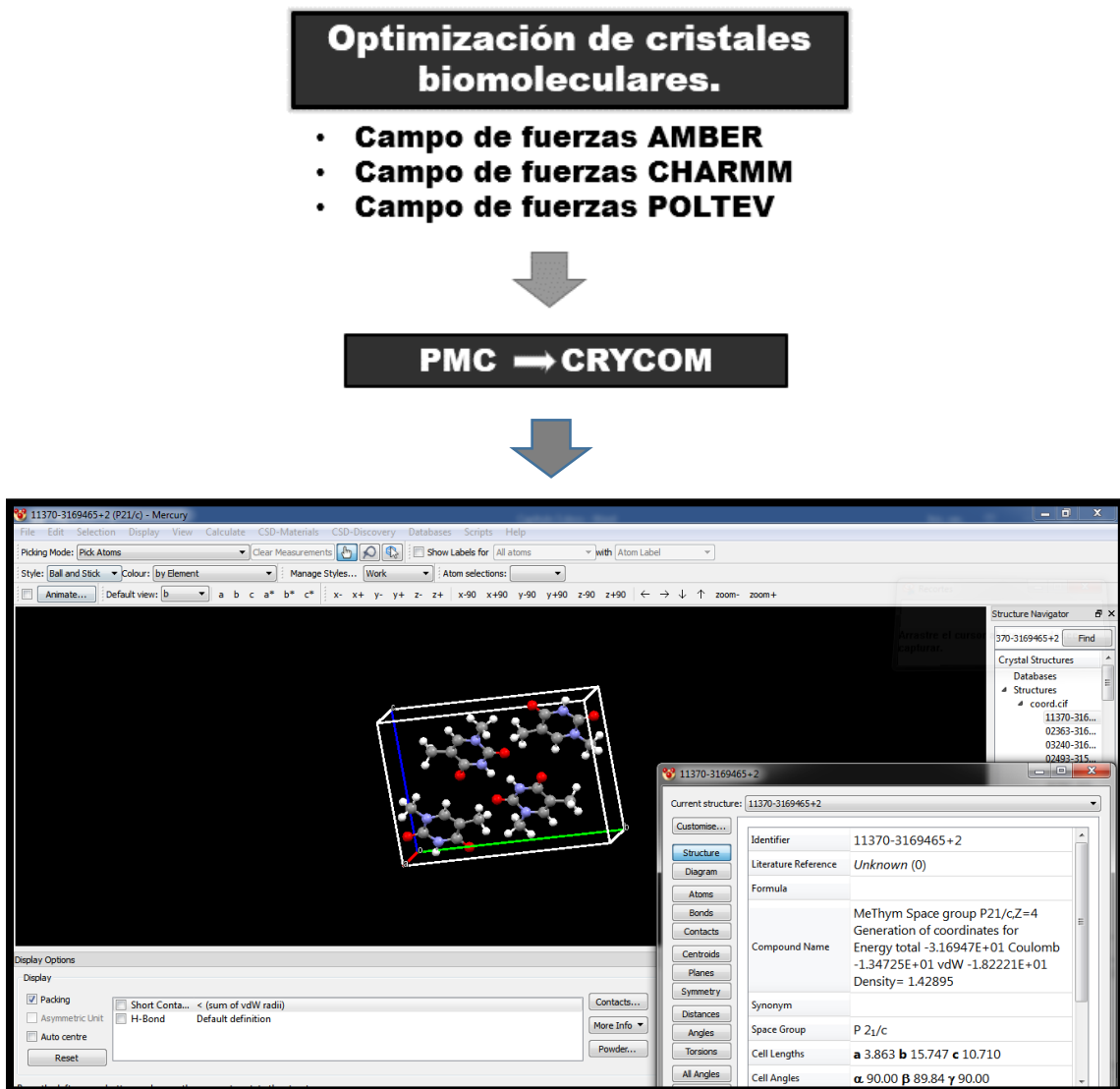


Figura 3.1 Mercury permite visualizar la red cristalina

Y generar los arreglos geométricos que cada mínimo reportaba, que permitió hacer el análisis de las interacciones presentes en cada mínimo y el arreglo geométrico de las moléculas:

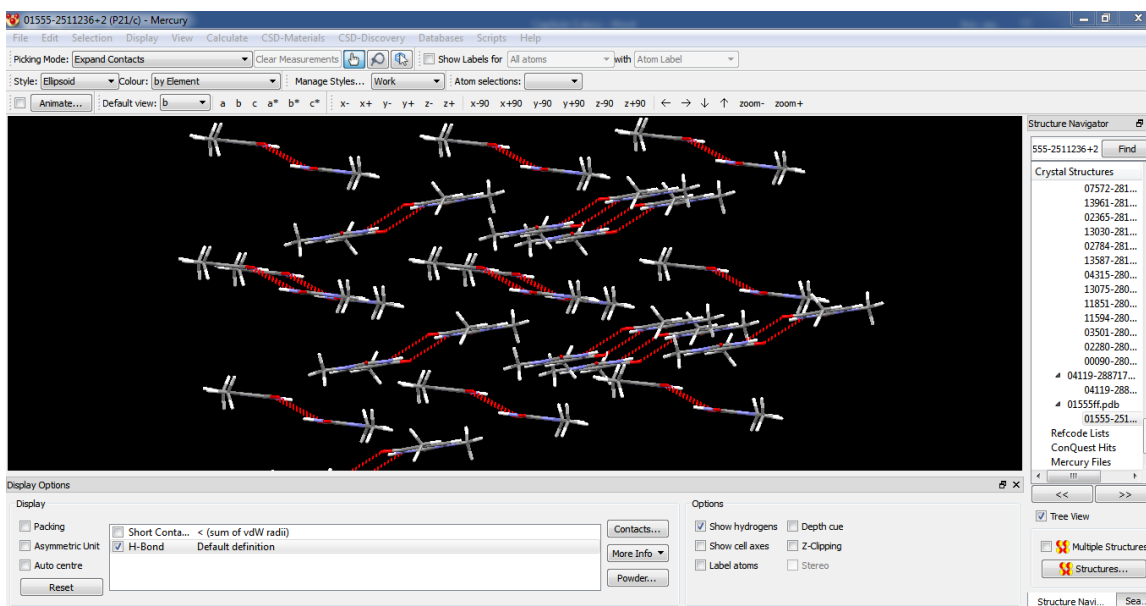
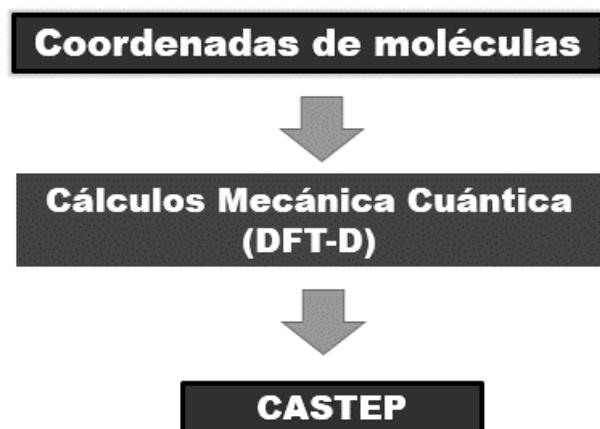


Figura 3.2 Ejemplo que permite observar las interacciones entre moléculas a través del programa Mercury. Se observan las interacciones por enlace de Hidrógeno.

Una vez analizadas las características geométricas de las configuraciones de mínima energía, que incluye un análisis de la longitud de enlace (HB, CH...O, etc...) los ángulos de torsión y de valencia, identificar las características del enlace de hidrógeno para cada mínimo selecto, el arreglo por apilamiento de las moléculas y a través de los arreglos geométricos de un número suficiente de moléculas identificar cuantas posibilidades de interacción entre pares de moléculas existen en nuestros sistemas cristalinos; todo este trabajo de interpretación de resultados que los mínimos de MM nos proporcionaron fue con el fin de tener una cuantificación de las diferencias y similitudes que nuestros mínimos reportaban con respecto a lo que se reporta en el sigle point (SP) del cristal experimental.

Para algunos mínimos locales de MM se realizó una prueba más extensa por medio de una sucesión de optimizaciones cuánticas (DFT-D) con el software CASTEP [11]:



Se resalta nuevamente que los motivos importantes que se tienen al trabajar con estos cristales es que la comparación de las posiciones mutuales de las moléculas en cada mínimo encontrado, nos iban a permitir hacer cambios en los parámetros de los campos de fuerza y esto va a contribuir en la mejor descripción de moléculas biológicas cristalinas como es el ADN, la idea es generar los cambios relacionados a las interacciones por enlace de Hidrogeno, por apilamiento de moléculas e interacciones nombradas en este trabajo como C-H ...O; por tal motivo también se trabajó con sistemas de pares de moléculas. Los pares de moléculas fueron tomados de los diferentes mínimos cristalinos obtenidos y fueron sometidos a cálculos de MM con los respectivos campos de fuerzas, a través del programa **Kaspar4c** se realizaron cálculos de single point y de minimización de dichos pares.

Una vez observado los resultados geométricos y hechas las mediciones en los resultados que los cálculos generaban a los pares de moléculas en vacío, se obtuvo una manera de hacer proposiciones de nuevos parámetros en la interacción HB y C-H...O.

Por tal motivo se procedió a realizar algunas modificaciones a los radios de equilibrio de las interacciones por enlace de Hidrógeno y C-H...O, interacciones entre pares de átomos, el potencial que describe dicha interacción es un potencial Lennard-Jones:

$$V(r) = \frac{-A}{R_0^6} + \frac{B}{R_0^{12}} \quad (3.1)$$

encontrados los cambios a realizar se procedió a la realización de los cálculos del cristal, en donde dichas modificaciones eran tomadas en cuenta.

En el siguiente diagrama se muestran los pasos del trabajo que se llevó a cabo hasta ahora descrito:

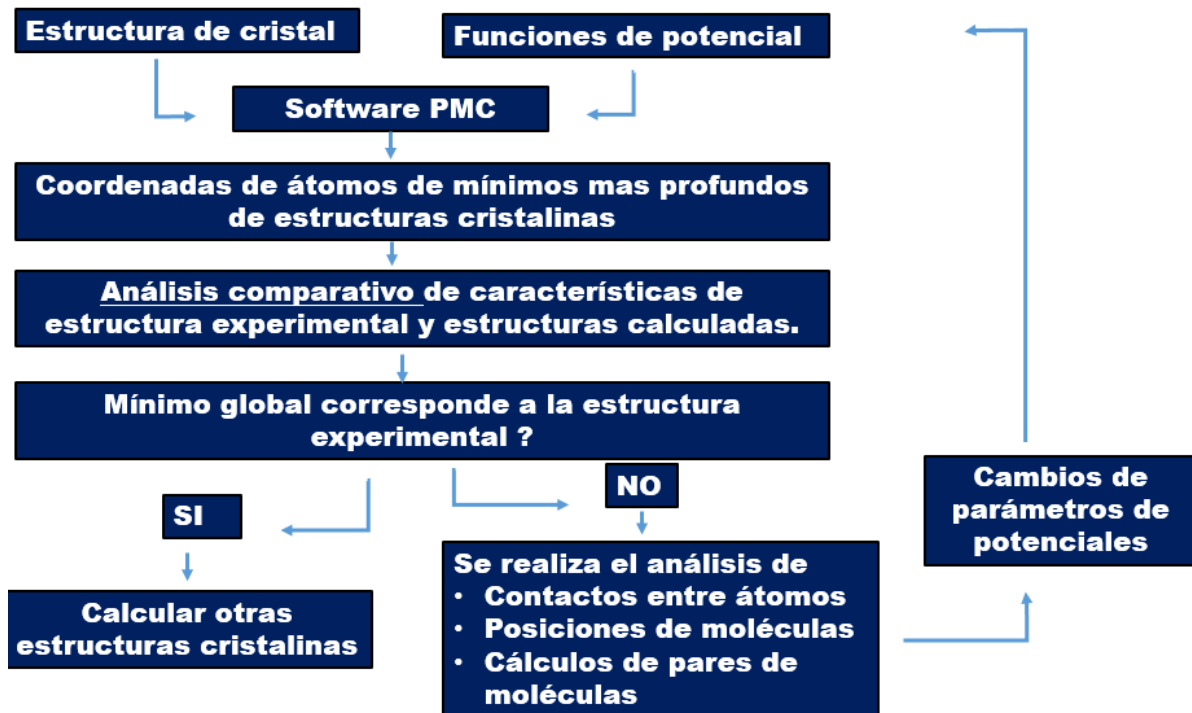


Diagrama 3.1. metodología empleada para la realización de los calculo y la interpretación de resultados.

En la etapa de trabajo donde se procedió a proponer modificaciones en los parámetros de las interacciones entre pares de átomos, prácticamente se empleó la estrategia prueba y error. Posteriormente fue necesario encontrar una manera más exacta de seleccionar los valores para los radios de equilibrio de las interacciones y los respectivos valores para la energía de equilibrio. Esta nueva herramienta fue el emplear graficas de la interacción entre los pares de átomos, que permitió visualizar la curva de energía del potencial Lennard Jones.

A continuación, se muestran los valores para el radio de equilibrio de la interacción (R_0), los respectivos valores para la profundidad del pozo de potencial (ϵ_0) que generan los nuevos valores para los parámetros A y B de la ecuación 3.1:

Parámetros POLTEV para la interacción entre N y O				
N'...O'	R_0 (Å)	ϵ_0 (kcal/mol)	A	B
P0	3.7198	-0.11626	615.9959472	815953.481
P3	3.74	-0.11626	636.3410313	870742.104
P4	3.7	-0.11626	596.5827046	765334
P5	3.66	-0.11626	558.916366	671743.3
P6	3.52	-0.11626	442.299344	420670.716
P7	3.60	-0.11626	506.145429	550884.214
P8	3.55	-0.13	520.4074034	520815.126
P9	3.6	-0.15	653.0347008	710757.201
P10	3.6	-0.13	565.9634074	615989.574

Tabla 3.1. Secuencia de cambios propuestos para modificar la interacción entre los átomos Nitrógeno y Oxígeno, átomos que participan en el enlace de Hidrógeno.

Los valores de A y B son utilizados en el programa KASPAR para los cálculos con pares de moléculas, por tal razón es importante tener tablas de este tipo, que permitan consultar lo necesario para cada calculo con pares de Moléculas. Mientras que los valores R_0 y ϵ_0 son empleados en el archivo de entrada o archivo de coordenadas y parámetros del campo de fuerzas que el programa PMC emplea para poder realizar un cálculo del sistema en cristal.

Nota: Los valores propuestos para la modificación de las interacciones se van a presentar con más detalle en el siguiente capítulo, como también las respectivas graficas empleadas.

En resumen:

- Las primeras interacciones a modificar fueron CH...O y el enlace HB, el objetivo fue reducir las distancias entre los átomos H*...O , N...O, C...O y O...H'. una vez aplicada la propuesta se realizó el cálculo de SINGLE POINT (ST) y del MINIMO (MIN) para el par de moléculas en dicha interacción de interés.
- Encontrada la mejor propuesta de cambios debido a los resultados obtenido en pares se utilizaron para realizar el cálculo de sistema en cristal.
- Este procedimiento de propuestas, cálculos con pares de moléculas, interpretación de resultados, selección de parámetros adecuados, cálculos para el cristal empleando los cambios en R_0 y ϵ_0 (para todos los pares de átomos modificados) y analisis e interpretación de los mínimos obtenidos con PMC y CRYCOM, se realizó las veces necesarias.

Programas empleados para los cálculos

PMC permite predecir la estructura de un cristal molecular basado en la búsqueda sistemática de un mínimo de energía potencial global. El método toma en consideración las ocurrencias desiguales de las clases estructurales de cristales orgánicos y la simetría del espacio de configuración multidimensional.

El programa PMC realiza una búsqueda global de estructuras óptimas del cristal, en el espacio paramétrico de la clase estructural dada. En su lista de parámetros o de variables que definen la celda son seis o menos, tres coordenadas fraccionarias del centro de masa y tres ángulos de Euler por cada fragmento molecular tratado como un cuerpo rígido en la región independiente.

Los fragmentos que interactúan entre sí a distancia, dicha interacción es descrita mediante potenciales entre pares de átomos (átomo-átomo) del tipo 6-12 o 6-exp y por la ley de Coulomb si ambos átomos tienen asignada carga eléctrica. La unión

de fragmentos en una molécula no rígida se proporciona mediante la fijación de los potenciales cuadrados parametrizados para reproducir longitudes de enlace estándar y ángulos de valencia en la molécula en equilibrio. La energía de conjugación de fragmentos aromáticos se calcula en función del ángulo de torsión y para los términos de dispersión se emplea la forma

$$E_{dis} = \sum A r^{-6} \quad (3.2)$$

El programa CRYCOM se utiliza para comparar numéricamente las estructuras cristalinas teniendo en cuenta la arbitrariedad de la selección de vectores de red, grupos espaciales incluyendo sus orientaciones, partes de celdas unitarias representativas y la numeración de átomos. Cuando se comparan estructuras muy similares, CRYCOM selecciona automáticamente un método para superponer estas estructuras en el espacio y, por lo tanto, convierte sus parámetros en correspondencia uno a uno.

CASTEP es un código de modelado de materiales basado en una descripción mecánica cuántica de primeros principios. Utiliza los métodos robustos de una base de onda plana y pseudopotenciales.

Este software cuenta con una diversidad de funcionales a emplear, de acuerdo al tipo de estudio que se dese realizar, por ejemplo:

- DFT XC-funcionales LDA, PW91, PBE, RPBE, PBEsol, WC
- Funciones híbridas PBE0, B3LYP, sX-LDA, la familia de funciones HSE (incluida la parametrización definida por el usuario)
- LDA + U y GGA + U
- Correcciones de dispersión semi-empírica (DFT + D)

En los cálculos realizados en este trabajo se empleó el funcional PBE y una base de ondas planas.

Capítulo 4

Resultados

Presentación y evaluación de los resultados que reproducen los diferentes campos de fuerzas AMBER, CHARMM y POLTEV para los cristales de METIL-TIMINA y METIL-URACILO utilizando métodos de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica, tomando en cuenta el arreglo mutuo de las bases para la formación del cristal, como las distancias entre átomos de moléculas del mismo plano, identificación de las interacciones más fuertes en el cristal, con el fin de ver si estos campos de fuerzas reproducen las características más generales de los cristales experimentales con los que se trabaja.

Todo esto, con la finalidad de proponer los cambios necesarios para cada campo de fuerzas y con ello reproducir un mínimo global mejor en lo posible para las diferentes conformaciones estructurales ya mencionadas.

4.1 Características geométricas del cristal experimental 1-Metil-Timina.

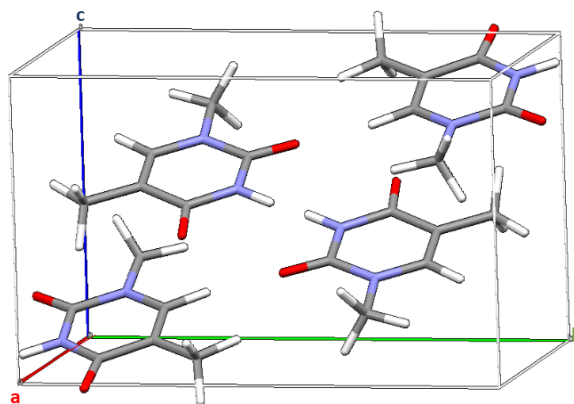


Figura 4.1. Celda unitaria para el cristal 1-Metil-Timina

La simetría del cristal 1-Metil-Timina es la correspondiente a un cristal monoclinico ($P2_{1/c}$). En la figura 4.1 se muestra la respectiva celda unitaria para el cristal, se tienen un total de

4 moléculas de 1-Metil-Timina en ella. También son indicados los respectivos parámetros de la celda: a, b y c, estos se reportan en la tabla 4.1.

El análisis de las interacciones por enlaces de hidrógeno (HB) es de suma importancia, juegan un papel fundamental en el arreglo de las moléculas dentro del cristal, en la figura 4.2 se muestra el arreglo molecular y se destacan las interacciones presentes en el cristal experimental. Al igual que en la interacción de la doble cadena de ADN, este tipo de interacción entre las moléculas del cristal se debe a la atracción electrostática que surge entre el par de bases nitrogenadas cuando están a una estrecha proximidad.

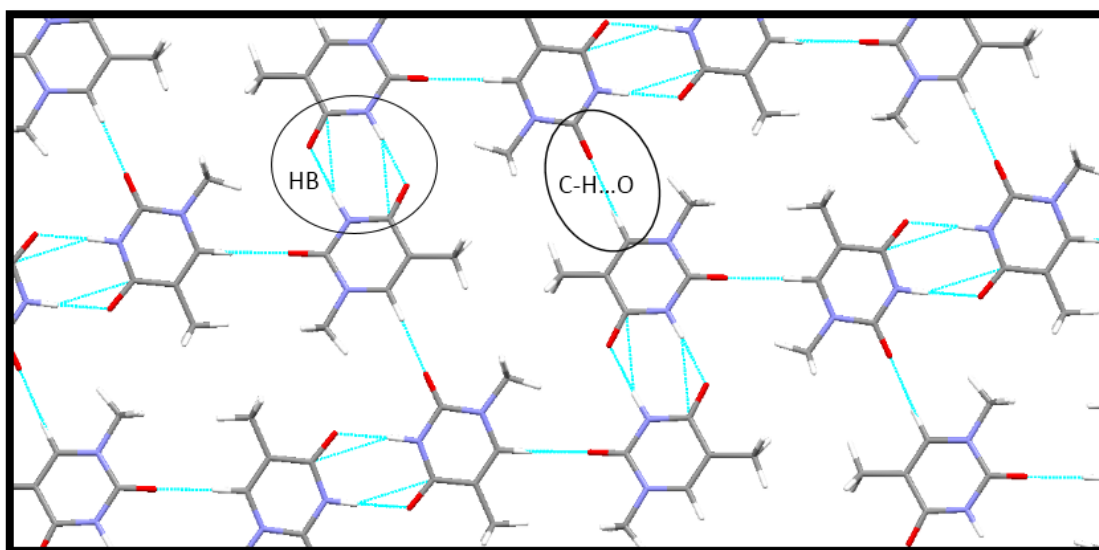


Figura 4.2 Sección de uno de los planos del cristal experimental para el arreglo de las moléculas 1-Metil-Timina, se observan las interacciones presentes en el plano, por enlaces de Hidrógeno (HB) y la interacción C-H...O.

En la siguiente figura (figura 4.3) se tienen las respectivas designaciones que van a ser empleadas en las tablas de resultados, para mostrar las mediciones de distancia entre pares de átomos. Mientras que la designación numérica empleada para los átomos que forman la molécula de 1-Metil-Timina es la mostrada en la figura (4.4), reportando también los átomos involucrados en la interacción HB y C-H...O para el cristal experimental.

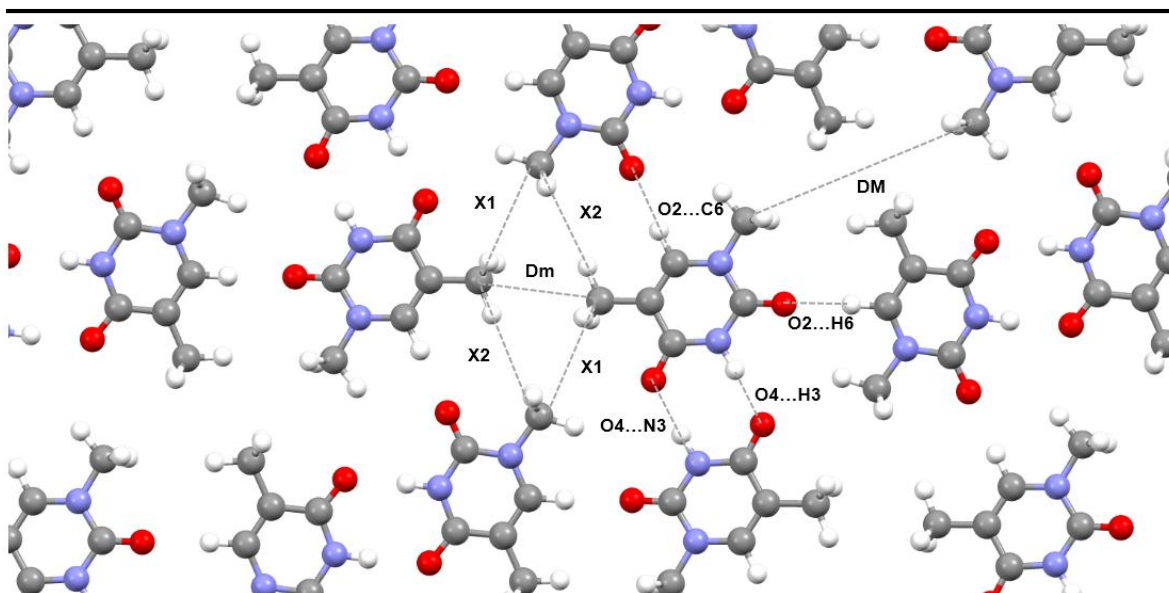


Figura 4.3 Distancias entre átomos de las moléculas del mismo plano, distancias de interacción del enlace de Hidrógeno (HB), C-H...O y carbonos del grupo Metil.

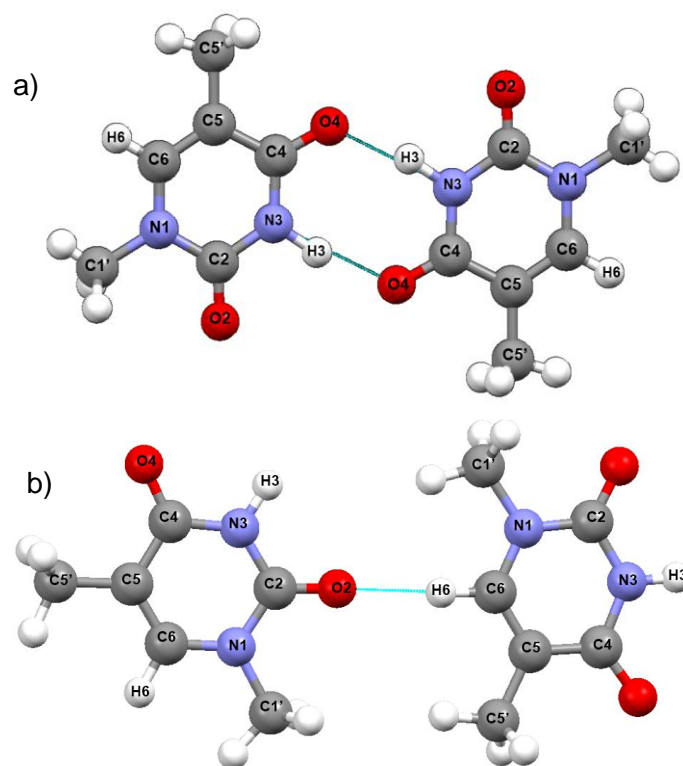


Figura 4.4 Interacción en pares de moléculas: a) puentes de hidrógeno N3-H3...O4 (HB), b) interacción C6-H6...O2 (C-H...O).

Los átomos que participan en estas interacciones serán designados durante este trabajo con la enumeración mostrada en las figuras anteriores.

Una característica importante y presente en la cadena de ADN es el apilamiento de bases, dicha interacción también fue observada en el arreglo geométrico del cristal experimental y en los respectivos mínimos de los cálculos realizados.

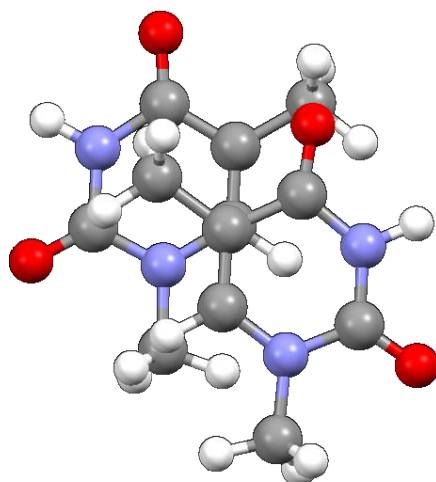


Figura 4.5 Interacción por apilamiento entre pares de moléculas, esta es la interacción presente en el cristal experimental.

El apilamiento de las bases entre dos planos de moléculas del cristal es otra característica a estudiar, si las moléculas adoptan esta característica geométrica permitirá conocer el porcentaje de traslapé de los anillos de las bases; a continuación, se muestra la interacción presente entre dos planos de moléculas del cristal experimental (figura 4.6). Como se observa en la figura no se cuenta con traslape de los anillos de las moléculas que participan en la interacción por apilamiento y la distancia promedio a la que se encuentra una molécula respecto al plano de la otra es de 3.4 Å. Valor que se tiene reportado para el caso del apilamiento en la cadena de ADN. Por tal motivo el análisis de esta interacción en el cristal tiene un valor importante.

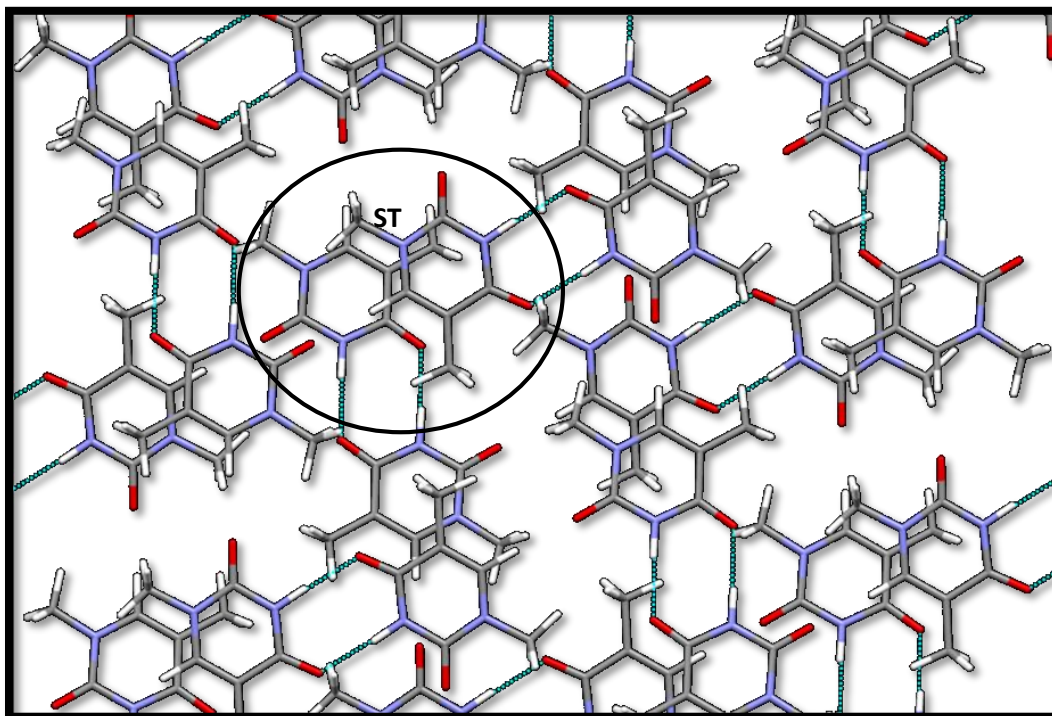


Figura 4.6. Superposición de dos planos de moléculas para el cristal experimental. Se destaca el stacking entre un par de moléculas (ST).

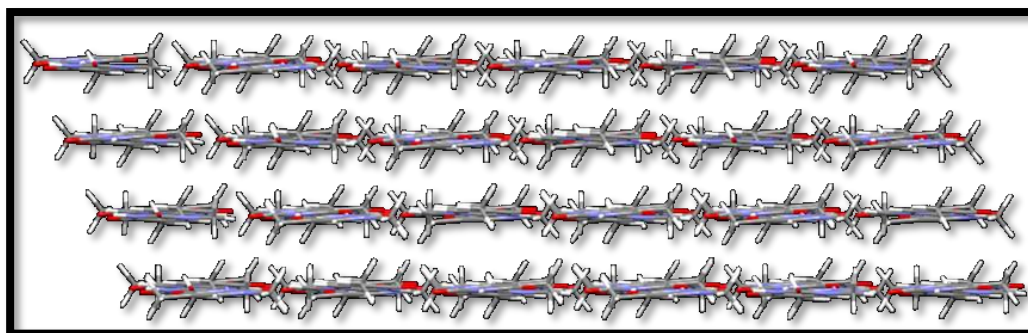


Figura 4.7 Se muestra el arreglo mutuo entre planos de las moléculas en el cristal utilizado en este trabajo.

La formación de planos de moléculas o casi planos es otra característica de la geometría experimental, la figura 4.7 permite hacer una comparación con cada geometría obtenida a través de los cálculos desarrollados con diferentes campos de fuerzas.

4.2 Resultados de los cálculos al cristal 1-Metil-Timina con Mecánica Molecular (MM).

De los cálculos al cristal 1-Metil-Timina con Mecánica Molecular al realizar el respectivo análisis de resultados se seleccionaron mínimos locales que contaban con características geométricas del cristal experimental como, por ejemplo:

- El arreglo geométrico de las moléculas en el cristal
- Formación de planos de moléculas
- Valores de los parámetros de la celda unitaria

Se realizaron comparaciones entre los valores de la energía total del sistema, energía de coulomb y energía de Van der Waals entre los mínimos seleccionados. Una vez hecha la selección se procedió a realizar mediciones entre los pares de átomos que participan en las interacciones más importantes para la formación de la estructura geométrica del cristal, tales como, enlaces de Hidrógeno (HB), enlaces C-H...O y algunos otros pares de átomos, cuando las moléculas se aproximan lo suficiente para formar contactos cortos entre algunos de sus átomos.

Se realizaron mediciones al mínimo global de cada campo de fuerzas y se hizo la respectiva comparación de los resultados obtenidos.

4.2.1 Resultados de los cálculos realizados al cristal 1-Metil-Timina con campos de fuerzas AMBER

En la tabla siguiente se indica cada mínimo obtenido con una designación numérica, mientras que los datos para el cristal experimental están etiquetados con la designación EXP. Se mantendrán estas etiquetas para todas las tablas de resultados con cálculos de este trabajo.

Resultados AMBER estándar

Mínimos	Densidad	Valores de parámetros de celda				Energías (Kcal/mol)			Distancias en plano (Å)								Ángulos de enlace	
		a	b	c	β	E_t	E_c	E_{vdw}	N3-O2	H3-O2	O4-C6	O4-H6	DM	Dm	X1	X2	Θ	ϕ
11370	1.43	3.9	15.7	10.7	89.8	-31.7	-13.5	-18.2	2.82	1.84	3.41	2.38	6.8	5.2	3.6	4.9	4.3	16.0
16463	1.38	7.4	12.0	7.5	90.3	-30.8	-13.8	-17.0	2.82	1.84	3.26	2.31	8.2	3.9	3.8	5.1	4.2	23.7
11300	1.37	7.5	12.2	7.4	90.3	-30.5	-14.2	-16.3	2.81	1.82	3.30	2.29	8.2	4.2	3.8	5.2	3.6	17.5
17039	1.35	7.7	12.6	7.1	94.9	-29.9	-14.1	-15.9	2.83	1.85	3.33	2.28	7.7	4.5	3.6	5.1	4.7	13.5
17212	1.32	7.6	13.0	7.2	94.7	-29.6	-14.3	-15.2	2.82	1.83	3.38	2.29	7.1	4.9	3.6	5.0	4.5	5.9
	D	a	b	c	β	E_t	E_c	E_{vdw}	N3-O4	H3-O4	O2-C6	O2-H6	DM	Dm	X1	X2	Θ	ϕ
EXP	1.38	7.3	12.1	7.6	89.9	-28.7			2.84	1.84	3.12	2.04	7.5	3.71	3.90	4.46	1.1	6.0
15465	1.43	3.8	7.2	24	97.8	-30.2	-11.7	-18.5	2.81	1.85	X	X	X	X	X	X	7.2	X
12058	1.37	6.6	12.3	8.4	96.9	-29.4	-12.8	-16.5	2.82	1.84	3.26	2.26	7.7	4.1	3.8	4.9	5.3	18.9
02050	1.35	6.3	13.2	8.2	86.2	-29.0	-13.0	-16.0	2.84	1.86	3.31	2.31	6.1	5.1	3.5	4.4	4.6	19.3
01103	1.35	7.1	12.7	7.6	88.5	-28.8	-12.8	-16.0	2.84	1.87	3.35	2.26	7.66	4.22	3.66	4.99	6.0	5.0
07170	1.32	7.0	12.9	7.7	90.1	-28.6	-12.7	-15.9	2.87	1.90	3.33	2.26	7.0	4.6	3.6	4.7	6.2	9.0
00276	1.34	6.8	13.4	7.6	89.2	-28.6	-13.3	-15.3	2.82	1.84	4.90	2.34	6.0	5.2	3.5	4.4	4.4	18.2
11594	1.32	7.3	12.8	7.5	87.5	-28.1	-11.6	-16.4	2.92	1.97	3.44	2.35	7.4	4.2	3.3	5.3	7.2	1.1

Tabla 4.1. Comparación de los mínimos obtenidos con campo de fuerza AMBER para el cristal 1-Metil-Timina.

En la tabla anterior se reportan valores de las distancias sobre las interacciones importantes en cada uno de los planos, ver figura 4.3 y las dos últimas columnas corresponden al valor para el ángulo de valencia entre los átomos N-O-H (Θ) y los átomos O-C-H (ϕ) y el single point (EXP) del cristal experimental con un valor de energía de -28.7 kcal/mol.

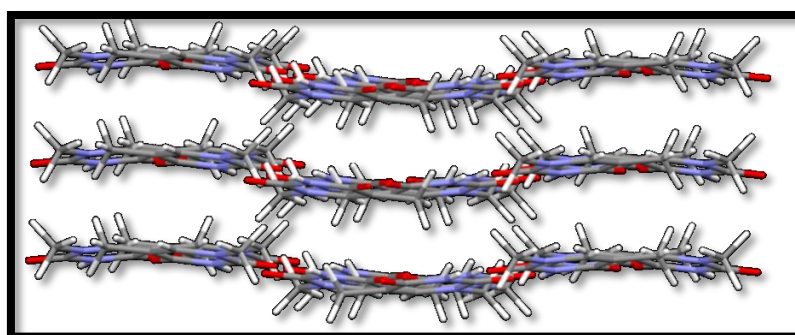


Figura 4.8 Arreglo geométrico de las moléculas como resultado del cálculo bajo el campo de fuerza AMBER, mínimo más profundo (o mínimo global), la energía total obtenida es $E_t = -31.69$ kcal/mol, en la tabla se reporta con la enumeración 11370).

La geometría mostrada en la figura anterior corresponde al mínimo global de dichos cálculos AMBER, como se observa en la figura, no hay arreglo de moléculas completamente en plano, las interacciones C-H...O presenta una diferencia de 10 grados con respecto al ángulo de enlace que se tiene en el cristal experimental.

Una observación más es que la formación de enlaces de Hidrogeno no es reproducida con los átomos correctos. El cristal experimental reporta un enlace entre N3-H3...O4, mientras que éste mínimo reporta un enlace entre N3-H3...O2 y con un ángulo de enlace aproximadamente 3.2 grados mayor que en el experimental. Ver tabla 4.1.

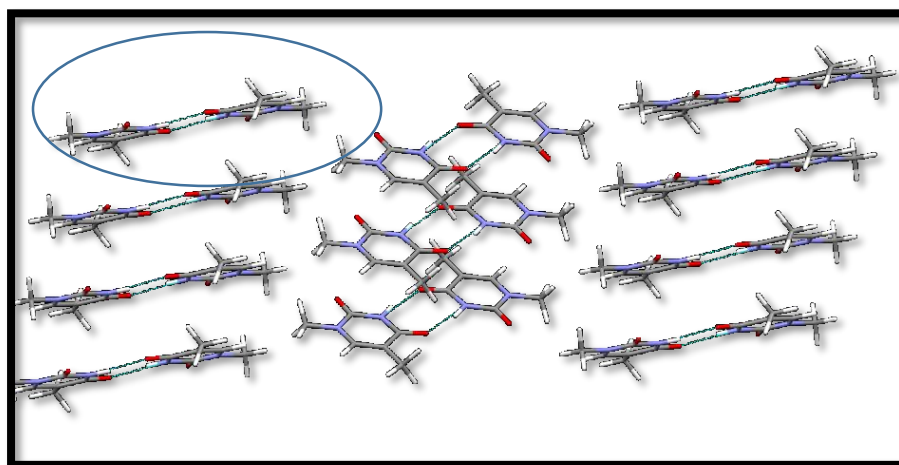


Figura 4.9 La estructura reproducida por el mínimo 15465 con campo de fuerzas AMBER

en la figura anterior (4.9) se aprecia como característica que los enlaces de hidrógeno de cada par de moléculas mantiene su interacción en el mismo plano (N-H...O) pero, no la interacción C-H...O, ya que ésta como se puede observar se encuentra entre moléculas de planos diferentes como se destaca en la imagen.

El mínimo 15465 es uno de los mínimos locales más negativos energéticamente, con energía de -30.21 (kcal/mol), con enlaces de Hidrogeno correctos, pero las interacciones C-H...O son entre los átomos no correctos.

En las imágenes 4.10 a) y 4.10 b) se cuenta con las interacciones presentes en el cristal experimental, y son reportadas en un mínimo que reproduce el campo de fuerza AMBER dicho mínimo es (01103), siendo el que mejor reproduce las características geométricas del cristal experimental, desde los parámetros de celda, interacciones entre átomos

correctos y distancias de enlace con muy buena aproximación a las experimentales. Ver tabla 4.1.

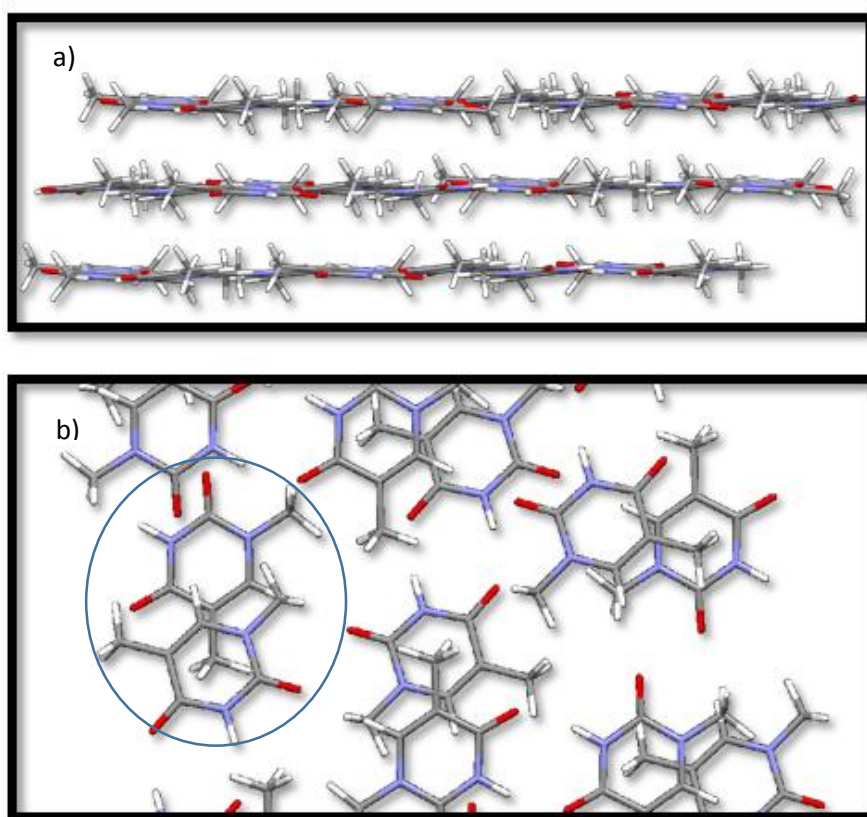


Figura 4.10 Arreglo geométrico de las moléculas para el cristal 1-Metil-Timina como resultado del cálculo con el campo de fuerzas AMBER (mínimo 01103). a) Organización de moléculas en planos y b) se muestra el apilamiento de dos planos de moléculas.

El Mínimo 01103, reporta las características generales del cristal experimental; la energía total reportada por este mínimo es de -28.78 kcal/mol. Se observa en la figura 4.10 b) la superposición parcial de las moléculas, sin traslape de anillos y una orientación en el apilamiento de moléculas semejante a la adoptada en el cristal experimental.

En el caso de los resultados AMBER se obtuvieron distancias para C-H...O mayores que las reportadas por el cristal experimental, como se puede apreciar en la tabla 4.1 todas las distancias C...O y C...H de los mínimos reportados en dicha tabla son mayores a las experimentales. En general se obtuvo que los mínimos más profundos (energía más

negativa) reportaron interacciones en plano no correctas. Otro claro ejemplo es el mostrado a continuación:

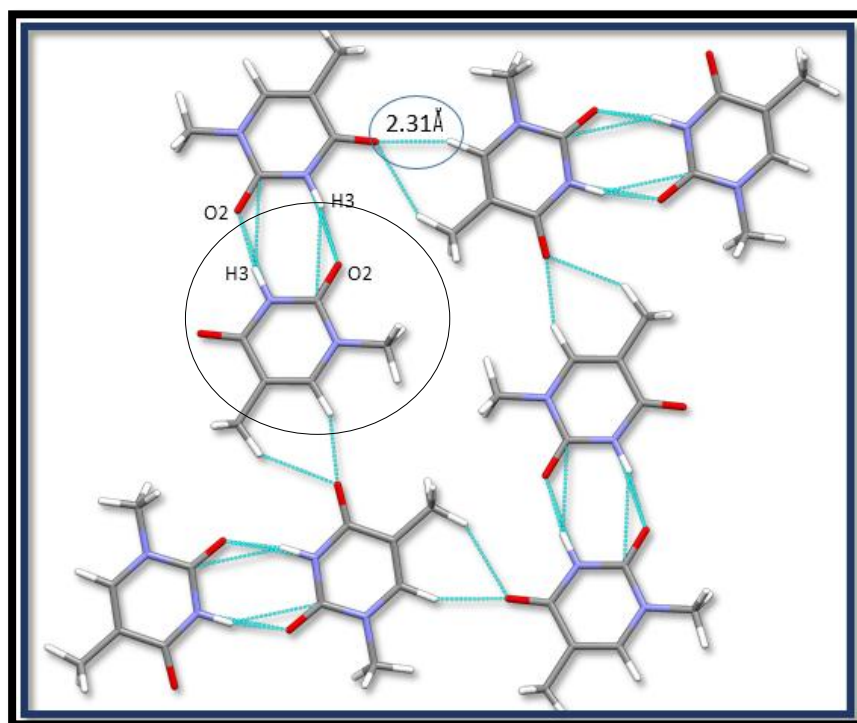


Figura 4.11 El mínimo 16463 muestra un arreglo de las moléculas 1-Metil-Timina en plano, pero con interacciones entre átomos no correctos y se observan contactos cortos entre el oxígeno (O4) y el grupo Metil del (C5) como se resalta en la imagen.

Las interacciones que predice el campo de fuerza de AMBER dio como resultado que los mínimos con energía más negativa y el mínimo global, reproduce incorrectamente los enlaces de Hidrógeno, los átomos que participan en dicho enlace son N3-H3...O2 y no con O4 como se tiene en el caso del cristal experimental 1-Metil-Timina.

4.2.2 Resultados de 1-MT con campo de fuerza CHARMM

A continuación, se muestran las mediciones hechas para este mismo cristal 1-Metil-Timina, para los resultados obtenidos con el campo de fuerza CHARMM. En la siguiente tabla se toman en cuenta para su análisis y medición las características ya mencionadas al inicio de esta sección:

Mínimos CHARMM para el cristal 1-Metil-Timina

Mínimos	Densidad	Valores de celda				Energías (Kcal/mol)			Distancias en plano (Å)								Ángulos de enlace	
		D	a	b	c	β	Et	Ec	E_{vdw}	N3...O2	H3...O2	O4...C6	O4...H6	DM	Dm	X1	X2	θ
04119	1.45	3.8	10.6	16.2	98.4	-28.9	-10.4	-18.4	2.82	1.86	3.47	2.45	7.1	3.5	3.7	4.2	6.7	17.5
02708	1.45	3.9	15.6	10.7	89.9	-28.7	-10.2	-18.5	2.83	1.86	3.43	2.43	6.60	5.11	3.6	4.7	6.1	19
17631	1.39	7.1	12.0	7.8	93.2	-26.9	-10.1	-16.7	2.79	1.80	3.29	2.34	8.23	3.90	3.7	5.3	4.7	23.7
16741	1.39	7.5	12.0	7.4	88.1	-26.7	-9.9	-16.7	2.80	1.83	3.29	2.33	8.18	3.94	3.7	5.3	6.4	23.1
	D	a	b	c	β	Et	Ec	E_{vdw}	N3...O4	H3...O4	O2...C6	O2...H6	DM	Dm	X1	X2	θ	ϕ
EXP.	1.38	7.3	12.1	7.6	89.9	-28.7	X	X	2.84	1.84	3.12	2.04	7.5	3.71	3.90	4.5	1.1	6.0
00289	1.48	7.0	3.8	23.4	81.3	-26.9	-7.9	-18.9	2.86	1.98	X	X	X	X	X	X	X	X
00264	1.37	6.4	12.6	8.5	82.9	-26.3	-9.9	-16.3	2.83	1.88	3.38	2.32	7.85	4.04	3.55	5.1	7.4	10.3
12329	1.34	7.1	13.0	7.5	88.7	-25.3	-9.4	-15.9	2.90	1.94	3.42	2.33	7.53	4.51	3.54	5.1	6.9	4.0
13307	1.32	7.0	12.9	7.8	88.6	-25.2	-9.6	-15.6	2.89	1.94	3.40	2.31	7.59	4.38	3.54	5.1	7.1	3.1

Tabla 4. 2 Mediciones de las características del cristal 1-Metil-Timina para cálculos realizados bajo el campo de fuerza CHARMM.

Se reportan los valores de las distancias entre átomos de las interacciones importantes en cada uno de los planos, ver figura 4.3 y en las dos últimas columnas de la tabla 4.2 corresponden a los valores para el ángulo de valencia entre los átomos N-O-H (θ) y los átomos O-C-H (ϕ). Se utiliza una designación numérica en la tabla 4.2 para cada mínimo obtenido, mientras que los valores de mediciones hechas al cristal experimental están etiquetados con la designación EXP. Los espacios marcados con X en las tablas significan que no se cuenta con esa interacción en la geometría de optimización y por tal motivo no es posible su medición. A continuación, se muestran algunas geometrías obtenidas con este campo de fuerzas.

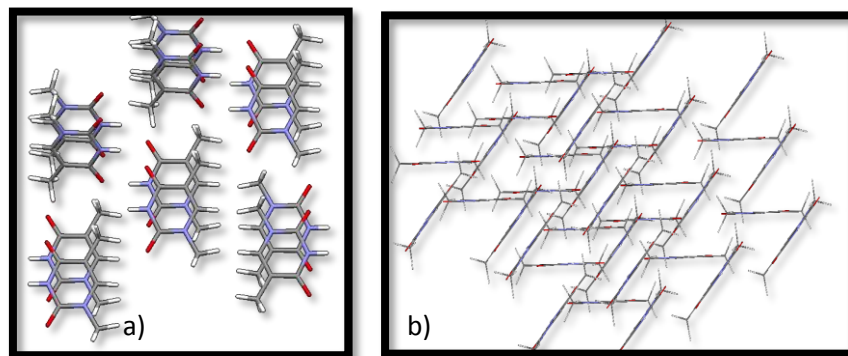


Figura 4.12 Las moléculas del mínimo 00289 presentan un arreglo geométrico que diferencia mucho con respecto al experimental.

Los resultados del mínimo 00289 corresponde a uno de los mínimos más profundos energéticamente hablando, observando que la formación de enlaces de Hidrógeno fue realizada entre los átomos correctos. Pero como se aprecia en la figura 4.12 se tienen interacciones por apilamiento con una orientación de las moléculas en posición paralela; característica no encontrada en el cristal experimental.

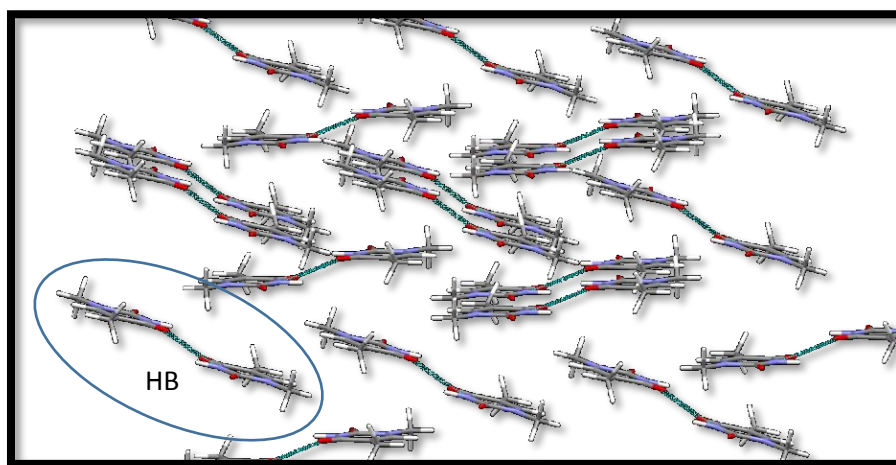


Figura 4.13 Interacciones sin formación de planos de moléculas, se tienen enlaces de hidrogeno (N-H...O) entre moléculas que no están en el mismo plano, mínimo (01555) correspondiente al campo de fuerzas CHARMM.

El mínimo 01555 ($E_t = -25.11$ kcal/mol) reportó una interacción HB entre los átomos correctos, pero dicha interacción no cuenta con la linealidad que un enlace de este tipo debe tener, como se aprecia en la figura 4.13. En los respectivos resultados que se obtuvieron en el mínimo global CHARMM se tiene una celda con la siguiente geometría

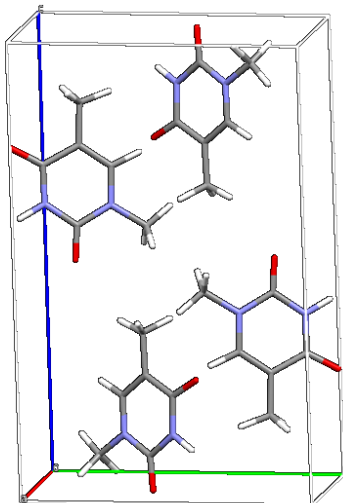


Figura 4.14. Celda unitaria reportada por el mínimo global CHARMM.

En este tipo de celda se encuentra que la interacción entre cada par de moléculas es una interacción C-H...O.

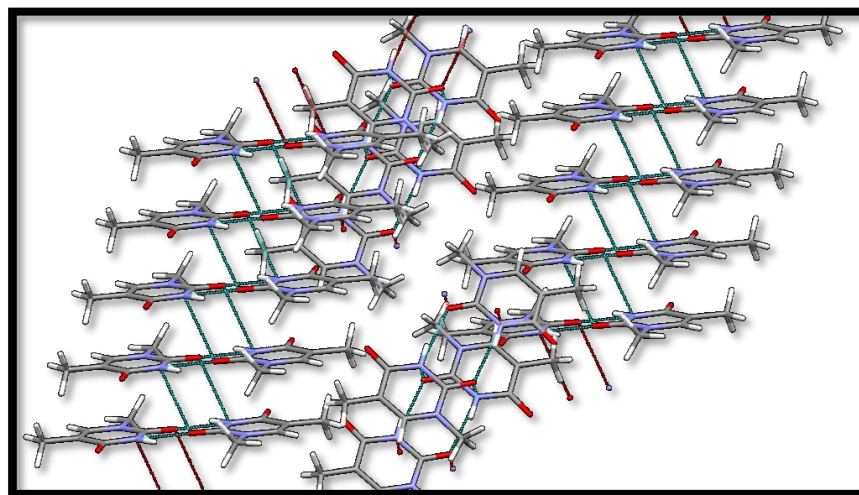


Figura 4.15. Mínimo global, resultado del campo de fuerzas CHARMM (04119, $E_t = -28.87$ kcal/mol). Es apreciable en ésta imagen que la geometría del mínimo global difiere mucho de la geometría experimental.

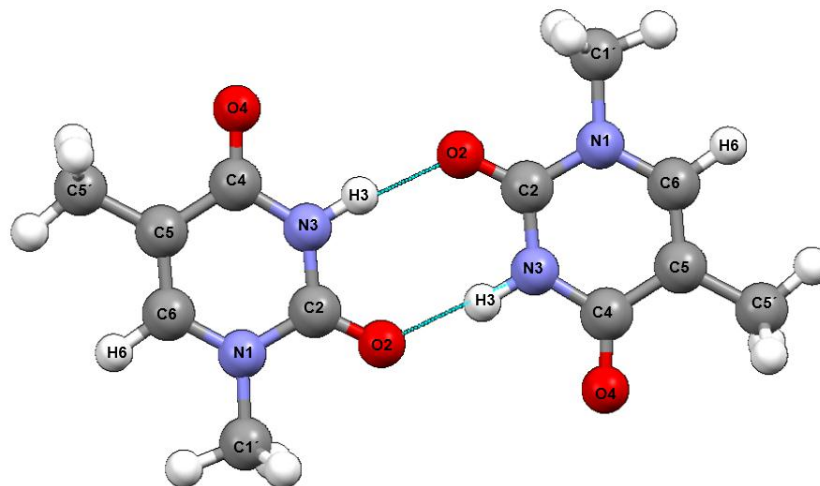


Figura 4.16. Los enlaces de Hidrógeno del mínimo global CHARMM (04119) son entre los átomos N3-H3...O2

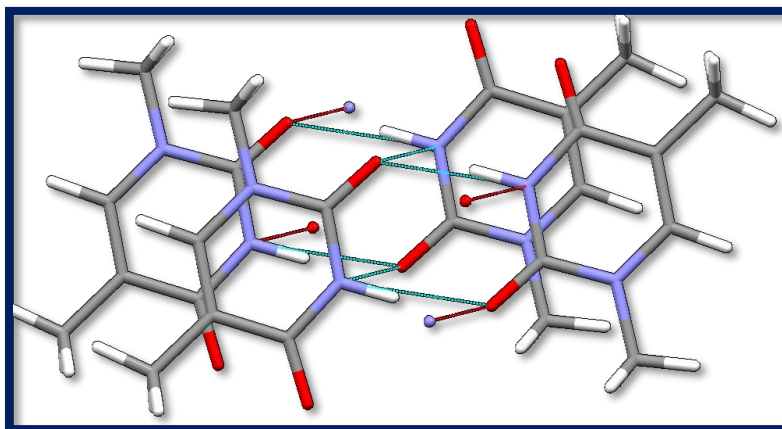


Figura 4.17. Interacción HB corresponde al mínimo Global (04119), donde se observa el apilamiento entre moléculas paralelas.

El mínimo global reportó que sus moléculas en posición apilada son paralelas y cuentan con traslape entre los anillos de las respectivas moléculas, los cálculos CHARMM en sus mínimos más negativos en cuanto energía no generan la geometría del cristal experimental.

El porcentaje de traslape de los anillos para el caso del mínimo global es de 26% y ambas moléculas se encuentran a una distancia de 3.37 Å (distancia entre planos).

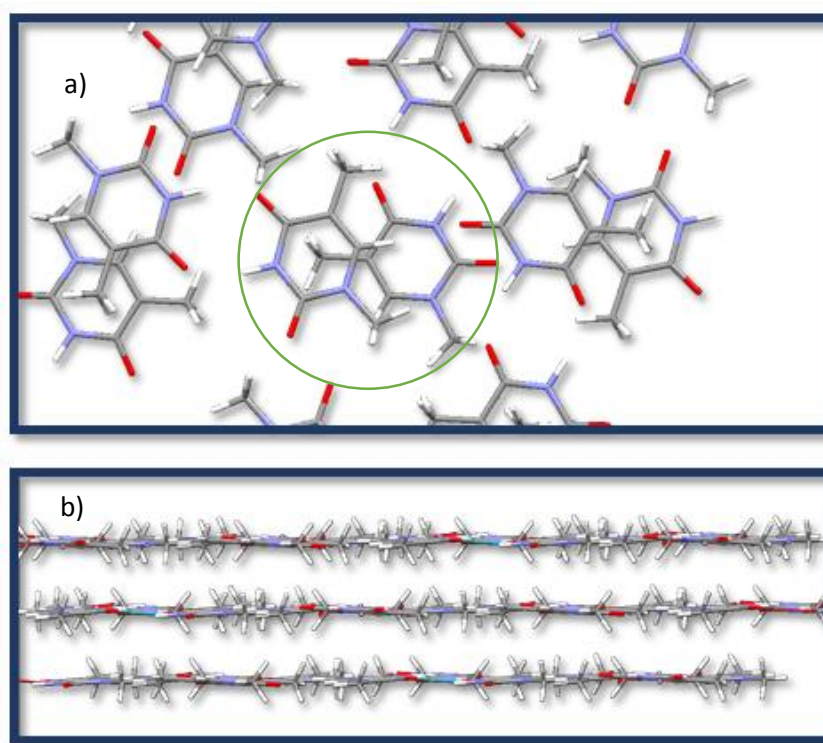


Figura 4.18 Resultado bajo el campo de fuerzas CHARMM. Mostrando el arreglo geométrico de las moléculas, para el mínimo (12329) con características generales semejantes al cristal 1-Metil-Timina experimental.

La energía del mínimo (12329) es de -25.32 kcal/mol. Y todas las mediciones se muestran en la tabla 4.2

Se observa en la figura anterior que dicho mínimo local cuenta con las características del cristal experimental, en la figura 4.18 a) se tiene la superposición parcial de las moléculas sin traslape de anillos con orientaciones correctas (anti) y en la figura 4.18 b) la formación de planos de moléculas como se observa en el cristal experimental.

4.2.3 Resultados de 1-MT con potencial POLTEV

Mínimos de 1-Metil-Timina con cálculos POLTEV																		
Mínimos	Densidad	Valores de celda				Energías (Kcal/mol)			Distancias en plano (Å)								Ángulos de enlace	
		D	a	b	c	β	Et	Ec	E_{vdw}	N3...O2	H3...O2	O4...C6	O4...H6	DM	Dm	X1	X2	Θ
MIN112	1.34	7.4	12.8	7.3	86.2	-20.4	-4.0	-16.4	2.96	2.02	3.25	2.18	7.4	4.7	3.5	5.1	7.8	9.0
MIN 002	1.39	7.0	11.0	8.6	95.2	-20.2	-2.97	-17.2	2.91	2.0	X	X	X	X	X	X	10.3	X
MIN008	1.32	7.6	12.0	7.8	89.8	-19.3	-2.9	-16.4	2.89	1.97	X	X	X	X	X	X	9.1	X
MIN009	1.33	7.4	12.2	7.8	87.9	-19.0	-3.0	-16.0	2.89	2.01	X	X	X	X	X	X	11.5	X
EXP	1.38	7.3	12.1	7.6	89.9	-28.7			2.84	1.84	3.12	2.04	7.5	3.7	3.9	4.4	1.1	6.0
MIN037	1.48	3.9	15.0	10.8	91.7	-24.1	-4.6	-19.6	2.91	1.95	3.31	2.39	6.2	4.8	3.6	4.2	6.5	X
MIN020	1.39	7.3	12.3	7.4	88.2	-22.4	-4.6	-17.8	2.91	1.92	3.28	2.23	7.8	3.7	3.6	4.9	2.2	11.9
MIN119	1.40	7.1	11.0	8.5	84.1	21.1	-3.8	-17.2	2.89	1.98	X	X	X	X	X	X	9.0	X
MIN007	1.25	7.8	12.9	7.4	88.9	-15.4	-2.1	13.3	X	X	3.45	2.39	X	X	X	X	x	12.4

Tabla 4.3. Resultados de los cálculos bajo la interacción del campo de fuerzas POLTEV en el cristal 1-Metil-Timina.

Se muestran los valores de la comparación de parámetros de celda, comparación de energías, mediciones de distancias y ángulos de enlace (Θ para el enlace de Hidrogeno N-O-H y ϕ para el enlace O-C-H). Cabe destacar que se obtuvo que el mínimo global (MIN037) o de energía más baja para estos cálculos POLTEV forma enlaces correctos en la interacción por puentes de Hidrógeno y por lo tanto la interacción C-H...O, a diferencia de lo que se obtuvo en los resultados AMBER y CHARMM en sus mínimos globales.

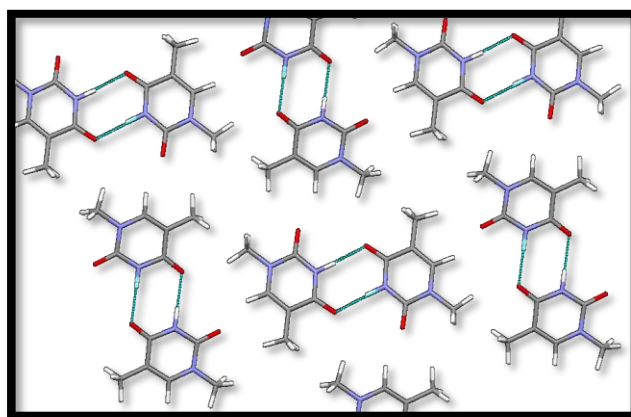


Figura 4.19 Moléculas del mínimo global POLTEV, se muestra la interacción por enlace de Hidrógeno entre átomos correctos.

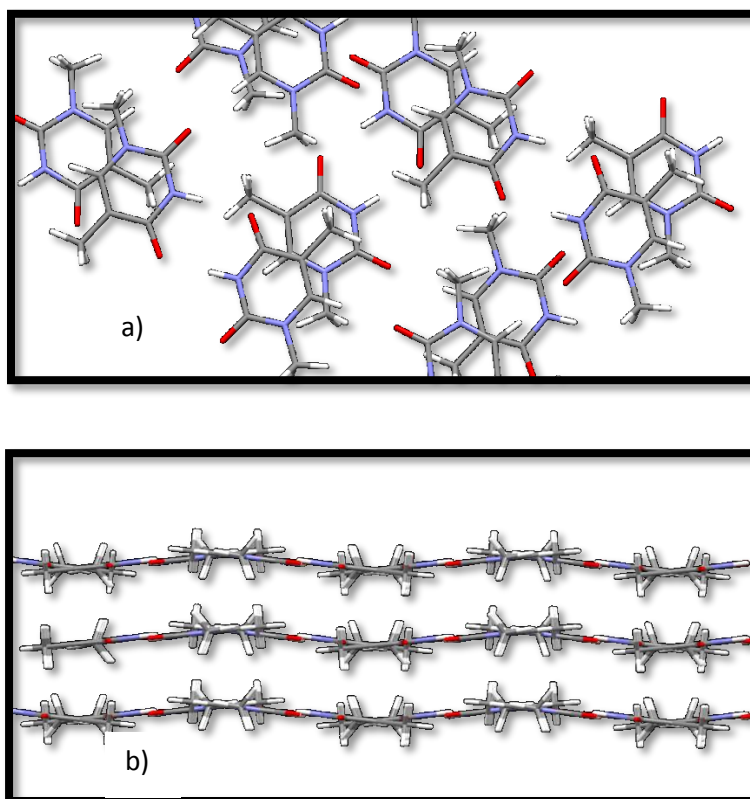


Figura 4.20. Arreglo geométrico de moléculas para el mínimo (MIN020).

En la figura 4.19 a) Se observa la superposición parcial debido al apilamiento de las moléculas y b) permite ver el arreglo fuera del plano con un ángulo de $\Phi=14.2^\circ$ entre las moléculas que participan en la interacción C-H...O. Siendo éste el mínimo con mayor aproximación a lo que es el cristal experimental 1-Metil-Timina.

A pesar de tener un mínimo POLTEV con buenos valores de las mediciones hechas en cada una de las características que nos permiten realizar nuestro análisis y estudio de las mismas; este potencial al igual que los otros dos utilizados (AMBER y CHARMM) no generan un mínimo global que, si reproduzca las características del cristal experimental, en cuanto geometría e interacciones entre moléculas y parámetros de celda correctos.

Aunque las distancias en las interacciones de los mínimos locales con geometrías favorables (en AMBER, CHARMM y POLTEV) son muy aproximadas a las experimentales, pero, en el caso de los mínimos globales no se aprecia un resultado adecuado para el enlace HB y C-H...O como ya se observó en los cálculos.

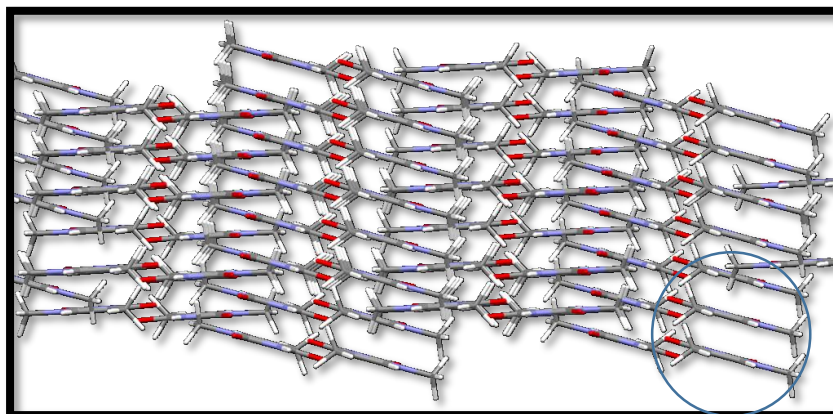


Figura 4.21 La geometría del mínimo global que reproduce el campo de fuerza POLTEV (mínimo MIN037). No representa correctamente la formación de planos en el cristal.

Una diferencia entre los mínimos globales AMBER y CHARMM con respecto al mínimo global POLTEV es, que el mínimo POLTEV presenta una geometría apilada de sus moléculas con traslape de los anillos de la molécula 1-Metil-Timina como se resalta en la figura 4.21 y 4.22.

La única característica que los tres mínimos globales comparten en común son los respectivos valores de la celda unitaria de cada mínimo. Como se puede ver en las tablas 4.1, 4.2 y 4.3, estos parámetros son a , b , c y β . Cada campo de fuerzas generó una celda unitaria semejante en el mínimo global.

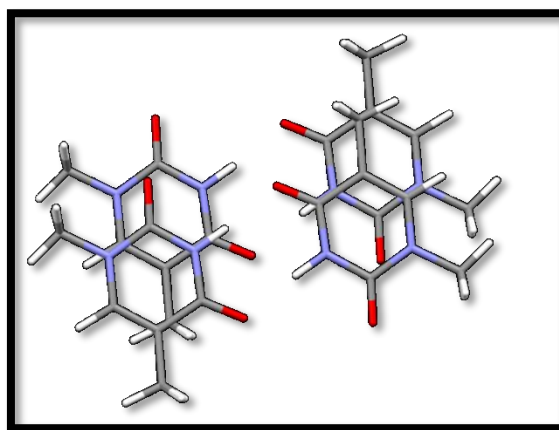


Figura 4.22. Mínimo POLTEV más profundo (MIN037), traslape entre los anillos de las moléculas, característica con la cual el cristal experimental no cuenta. El porcentaje de traslape es de 25 % aproximadamente.

El análisis hasta ahora mencionado de las características del cristal 1-Metil-Timina, permite hacer la comparación de las posiciones de las moléculas para los diferentes mínimos obtenidos, estas interacciones significativas entre átomos ha permitido hacer cambios en los parámetros de los campos de fuerzas, sobre todo en los parámetros que intervienen en la interacción C-H...O y HB, dichos cambios también ayudarán a una mejor descripción sobre las interacciones de moléculas biológicas cristalinas como es el caso de los desoxidinucleosidos de monofosfato del AND.

Los mínimos locales hasta ahora estudiados, que exhiben características más cercanas a la estructura experimental corresponden a energías menos bajas que el mínimo global (mínimo de energía más baja), con una diferencia para AMBER de aproximadamente 3 kcal/mol, para los resultados CHARMM de 3.6 kcal/mol, mientras que, para el potencial POLTEV tenemos una diferencia de energía de 1.7 kcal/mol. Las diferencias mencionadas son entre el mínimo global y el mínimo que reproduce una geometría favorable como la del cristal experimental.

4.3 Cálculos al cristal 1-Metil-Timina con Mecánica Cuántica

De los resultados que exhiben los mínimos globales y locales con Mecánica Molecular, fueron utilizadas algunas geometrías, para ser optimizadas con mecánica cuántica, que nos permita tener un respaldo cuántico de los previos resultados ya reportados por Mecánica Molecular. El método cuántico DFT-D fue el empleado para nuestro sistema molecular, pues permitió realizar un estudio de calidad a dicho cristal 1-Metil-Timina. Se obtuvieron convergencias de energía que representan al valor más propio para que cada interacción y geometría tenga lugar dentro de la celda unitaria. Del análisis y estudio cuántico se obtuvieron mínimos que también reprodujeron en general las características geométricas del cristal experimental, coincidiendo en geometrías ya obtenidas por MM. La diferencia principal entre los resultados cuánticos y los de Mecánica Molecular fue el obtener distancias de aproximadamente 1.7 Å en la interacción entre el oxígeno y el hidrógeno, átomos que participan en el enlace por puente de Hidrógeno y destacando que se obtuvieron valores más favorables en la distancia O2...H6 del enlace C-H...O. Los respectivos valores de las mediciones y para la energía se muestran a continuación:

Resultados de los cálculos con DFT-D														
MINIMOS	Energía	Parámetros de celda				Distancias en plano (Å)								Energía por molécula
	ΔE_D (kcal/mol)	a	b	c	β	O4...N3	O4...H3	O2...C6	O2...H6	Dm	DM	X1	X2	$\Delta E_D/4$ (kcal/mol)
EXP/DFT-D	0	7.3	12.1	7.5	90.2	2.76	1.70	3.09	2.01	3.69	7.5	3.9	4.5	0
011A/DFT-D	-0.209	7.3	12.1	7.5	89.7	2.76	1.71	3.10	2.02	3.7	7.6	3.8	4.5	-0.052
123C/DFT-D	0.557	7.3	12.3	7.4	90.6	2.76	1.70	3.11	2.02	3.8	7.4	3.8	4.5	0.139
164A/DFT-D	0.326	6.9	12.3	7.7	92.0	2.76	1.71	3.10	2.03	4.01	7.1	3.7	4.4	0.081
	ΔE_D (kcal/mol)	a	b	c	β	O2...N3	O2...H3	O4...C6	O4...H6	Dm	DM	X1	X2	$\Delta E_D/4$ (kcal/mol)
113A/DFT-D	7.634	3.9	15.8	10.7	92.8	2.82	1.78	3.15	2.10	5.1	6.5	3.7	4.5	1.908
003C/DFT-D	10.437	5.9	12.2	9.6	110.2	2.8	1.76	X	X	X	X	X	X	2.609
041C/DFT-D	11.542	3.8	10.8	16.1	91.9	2.83	1.79	3.27	2.97	X	X	X	X	2.885
167A/DFT-D	7.626	6.4	12.1	8.7	98.9	2.79	1.74	3.06	2.06	4.1	7.4	3.8	4.5	1.906

Tabla 4.4. Resultados de Cálculos DFT-D utilizando el programa CASTEP, se utilizó un funcional PBE para dichos cálculos.

Nota: Se incluye en la nomenclatura una A o una C cuando la geometría inicial para el cálculo DFT-D es de un mínimo AMBER o mínimo CHARMM, por ejemplo, 011A designación que indica que la geometría inicial proviene de un mínimo AMBER y se emplea para el cálculo DFT-D.

Para el caso de la optimización de la geometría del cristal experimental el resultado DFT-D es etiquetado como EXP/DFT-D y son los resultados se encuentran en la primera fila de la tabla 4.4.

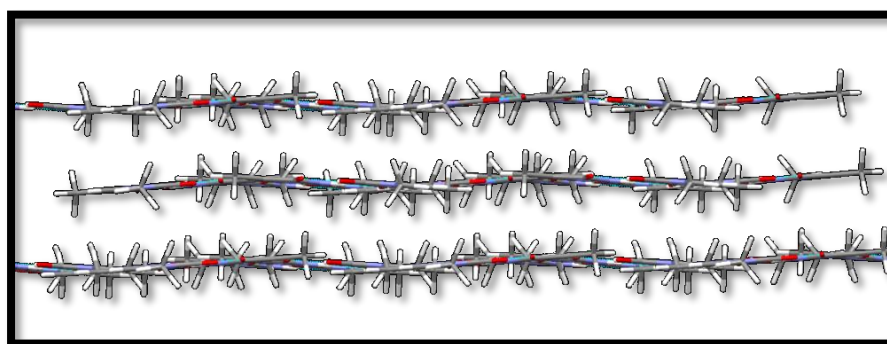


Figura 4.23. Arreglo geométrico obtenido después de la optimización del cristal experimental con teoría de los funcionales de la densidad (DFT-D). Se mantiene la formación de planos de moléculas en dicha convergencia DFT-D.

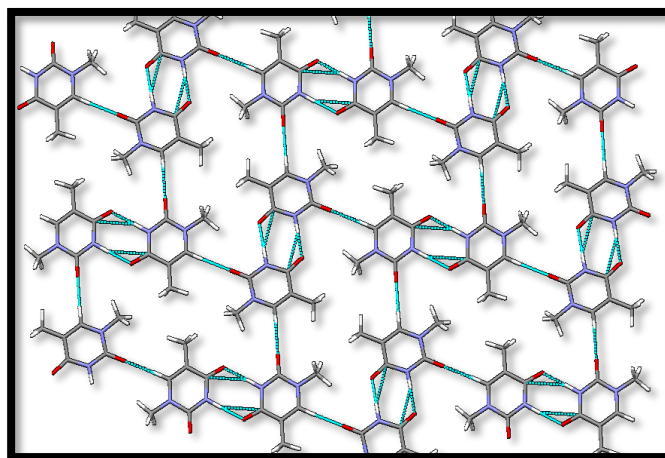


Figura 2.24 Resultado geométrico con cálculos DFT-D. En la imagen se aprecia las interacciones correctas para el HB y para C-H...O

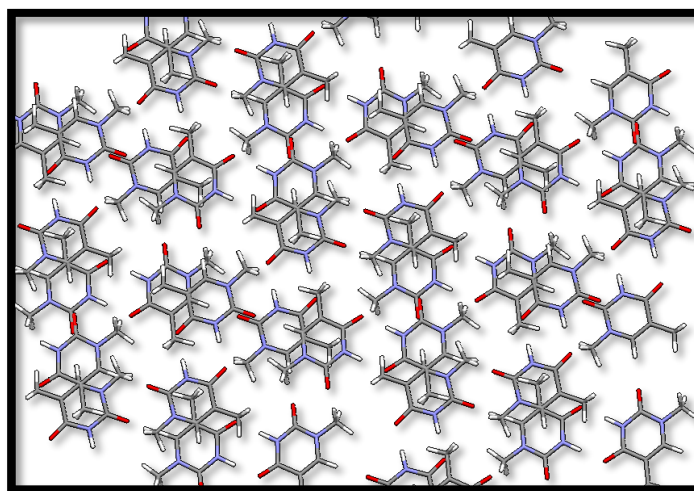


Figura 2.25 Resultado geométrico con cálculos DFT-D, se muestra el apilamiento entre moléculas de planos diferentes.

Estas imágenes demuestran que los resultados DFT-D y los resultados de MM convergen en geometrías muy semejantes donde la diferencia principal radica en las distancias entre átomos.

4.4 Cálculos con pares de moléculas 1-Metiltimina con Mecánica Molecular.

Una manera de realizar el estudio de sistemas de gran tamaño como el caso de la molécula de ADN o las proteínas, es a través de fragmentos mínimos de dichas moléculas.

La contribución energética de cada fragmento mínimo de nuestro sistema, así como el estudio detallado de las interacciones entre moléculas y entre átomo-átomo nos refleja la posibilidad de comprender el funcionamiento del sistema en estudio.

Con una mejor comprensión de las interacciones más importantes del sistema cristalino que se está estudiando en este trabajo, se procedió a realizar un estudio más detallado de dichas interacciones a través de cálculos con mecánica molecular, utilizando el potencial AMBER, CHARMM y POLTEV y para ello empleando pares de moléculas.

La primera secuencia de cálculos fue realizada con moléculas de 1-Metil-Timina, utilizando pares de moléculas que fueron tomados de algunos mínimos de MM analizados, con resultados presentados en las tablas 4.1, 4.2 y 4.3.

Un primer análisis fue realizado tomando en cuenta solo tres interacciones de suma importancia en el cristal. Los resultados de cálculos hechos a dichos **pares de moléculas** permitieron estudiar el comportamiento geométrico de las mismas, la interacción de sus átomos para hacer la comparación de energía y la comparación de las distancias entre los átomos que participan en el **enlace de Hidrógeno (HB)**, **interacción C-H...O**, y la interacción por **apilamiento**.

Las tablas de resultados presentan las energías y distancias de la posición inicial antes de optimizar la geometría (el Single Point-SP) y los valores obtenidos después de la optimización (resultados del mínimo obtenido, MIN).

4.4.1 Resultados AMBER y CHARMM con pares de moléculas 1-Metil-Timina

La interacción por enlace de Hidrogeno es la primera en ser estudiada, por medio de un par de moléculas con este tipo de enlace. Se inició el estudio y calculo con una geometría donde ambas moléculas se encuentran en el mismo plano; el plano de interacción es el plano xy como se muestra en la siguiente imagen:

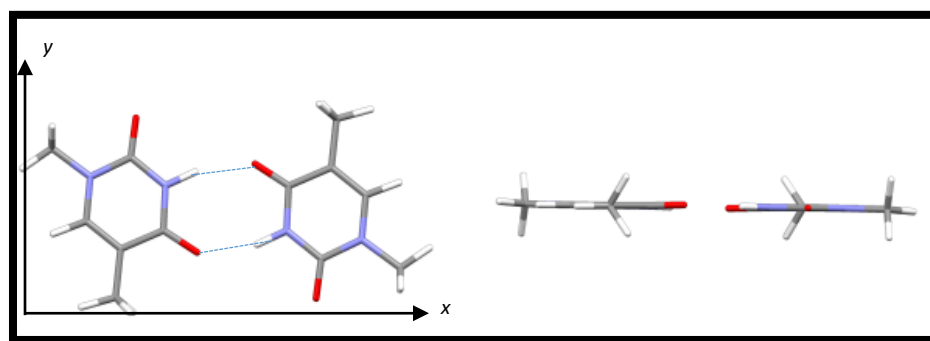


Figura 4.26. Sistema de dos moléculas, el enlace de Hidrógeno es favorable por la posición a la que fueron colocadas. Moléculas de 1-METIL-TIMINA.

Resultados de los cálculos con pares de moléculas (enlace de hidrógeno)					
Nombre par de moléculas	Cálculo	E_T (kcal/molécula)	E_e (kcal/molécula)	Distancia $O_4 \dots N$ (Å)	Distancia $O_4 \dots H$ (Å)
EXP	SP	-11.273	-10.886	2.84	1.90
	MINIMO	-12.417	-12.349	2.83	1.86
01103	SP	-12.072	-11.694	2.79	1.83
	MINIMO	-12.416	-12.336	2.83	1.86
11594	SP	-11.589	-10.215	2.92	1.97
	MINIMO	-12.402	-12.324	2.83	1.86
15465	SP	-12.191	-12.408	2.84	1.87
	MINIMO	-12.407	-12.337	2.83	1.86

Tabla 4.5. Resultados de cálculos al par de moléculas 1-Metil-Timina usando campos de fuerzas AMBER. Los pares utilizados son tomados de mínimos para cristales con AMBER.

Resultados de los cálculos con pares de moléculas (enlace de hidrógeno)						
Nombre del par de moléculas	cálculo	E_T (kcal/molécula)	E_c (kcal/molécula)	Átomos de enlace de H	Distancia O...N (Å)	Distancia O...H (Å)
12329	SP	-11.966	-10.798	O4...H3-N3	2.82	1.87
	MINIMO	-12.414	-12.331	O4...H3-N3	2.83	1.86
17631	SP	-12.351	-12.97	O2...H3-N3	2.84	1.86
	MINIMO	-12.828	-12.785	O2...H3-N3	2.826	1.852
02708	SP	-10.358	-9.826	O2...H3-N3	2.92	1.96
	MINIMO	-12.837	-12.795	O2...H3-N3	2.823	1.853
13307	SP	-11.839	-10.744	O4...H3-N3	2.82	1.87
	MINIMO	-12.393	-12.321	O4...H3-N3	2.829	1.859

Tabla 4.6. Resultados de moléculas con interacción bajo puentes de Hidrogeno, pares de mínimos CHARMM los cálculos son utilizando valores del potencial AMBER ESTÁNDAR.

Este primer estudio permitió identificar la convergencia de geometría, donde los valores para las posiciones de equilibrio se obtendrían en el vacío, pero con esto dando paso a las propuestas que se debían realizar para mejorar dichas interacciones en el cristal. De los resultados mostrados en la tabla 4.6 se obtuvo que el valor de energía para la interacción con oxígeno 2 es más negativo con respecto a los resultados donde el enlace es con oxígeno 4.

Para los cálculos de la **interacción C-H...O**, se inició de una geometría de interacción donde una de las moléculas fue colocada en el plano *xy* como se muestra a continuación (figura 4.27):

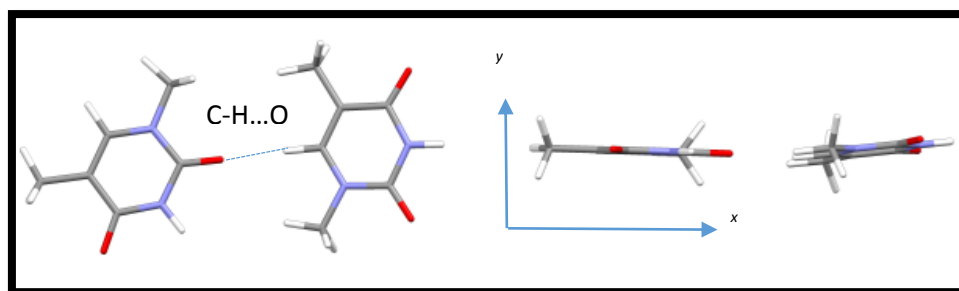


Figura 4.27. Moléculas 1-Metil-Timina en enlace C-H...O. Nota: Este par de moléculas pertenecen al cristal experimental.

Los resultados de la interacción C-H...O mostrados en la siguiente tabla tiene una secuencia de cálculos con potencial AMBER y posteriormente estos mínimos son

sometidos a cálculo CHARMM, los pares utilizados son pares de los mínimos obtenidos con campo de fuerzas AMBER (01103 y 11594).

Resultados con pares de moléculas bajo diferentes potenciales				
par CH...O ₂	Geometría inicial	cálculos	E _t (kcal/ molécula)	E _e (kcal/molécula)
EXP	PLANO	SP-AMBER	-1.030	-5.321
	PER	MIN AMBER	-7.188	-3.827
EXP	PER	SP-CHARMM	-5.926	-2.636
	PER	MIN CHARMM	-6.858	-3.500
01103	PLANO	SP-AMBER	-4.57	-4.27
	PER	MIN AMBER	-7.239	-3.84
01103	PER	SP-CHARMM	-6.038	-2.698
	PER	MIN CHARMM	-6.891	-3.523
11594	PLANO	SP-AMBER	-4.720	-3.887
	PER	MIN AMBER	-7.142	-3.807
11594	PER	SP-CHARMM	-5.817	-2.562
	PER	MIN CHARMM	-6.834	-3.490

Tabla 4.7. Energías de mínimos para pares de moléculas en interacción C-H...O₂.

Nota: Se reporta la energía de single point (SP) y la energía del mínimo (MIN) especificando el potencial utilizado. Los mínimos que convergen en una geometría con pares de moléculas en un arreglo **perpendicular** se etiquetan como PER en la tabla 4.7. Los resultados en la tabla 4.7 muestra que los mínimos (MIN) no convergen en una interacción casi en **plano** como se tenía antes del cálculo con dicho par (Figura 4.27), posteriormente la geometría obtenida después de la optimización (Figura 4.28) se utilizó para realizar nuevos cálculos haciendo uso del potencial CHARMM y poder conocer los cambios que éste generaba en nuestro par de moléculas.

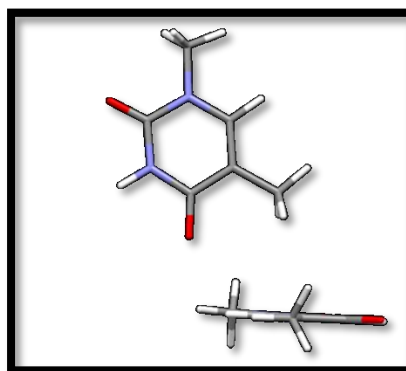


Figura 4.28. Se observa una interacción C-H...O con moléculas en posición perpendicular, bajo el potencial AMBER. Los datos para la geometría se muestran en la tabla 4.7.

Los resultados para el cálculo al par de moléculas 1-Metil-Timina usando un campo de fuerzas AMBER y los pares usados para el cálculo con un campo de fuerzas CHARMM, permitieron observar que, el cálculo con ambos campos de fuerzas converge a una posición que ya no formaba la interacción C-H...O, lo cual nos dio a conocer que debía ser necesario hacer los posteriores cálculos con algunas restricciones a los grados de libertad del sistema, donde la interacción de C-H...O se mantuviera en el plano de las moléculas y permitiera el poder trabajar en ciertas modificaciones correspondientes a las distancias entre los átomos que participan en dicho enlace; para posteriormente hacer arreglos y modificaciones a los cálculos con el cristal. Cabe destacar que esta interacción es de suma importancia para la geometría que adoptan las moléculas dentro del cristal, debido a la existencia de su entorno (no vacío). Dichas interacciones CH...O a pesar de no ser las que tienen mayor contribución a la energía del sistema cristalino, son las responsables de que se tenga una geometría con arreglos de moléculas en plano y obtener resultados como los de las figuras 4.6 y 4.7.

Resultados de cálculos con pares de moléculas 1-METIL-TIMINA (en posición apilada)					
par moléculas	calculo	E_t (kcal/ molécula)	E_e (kcal/molécula)	distancia en apilamiento (Å)	traslape por apilamiento
EXP	SP	-5.540	0.936	3.39	0%
	MINIMO	-11.433	-2.601	3.44	78.1%
01103	SP	-5.28	0.85	3.28	0%
	MINIMO	-11.430	-2.59	3.44	78.0%
11594	SP	-6.177	0.515	3.41	0%
	MINIMO	-11.426	-2.595	3.44	78.01%
15465	SP	-4.981	2.604	3.42	25.4%
	MINIMO	-10.106	-1.471	3.44	76%
11370	SP	-4.467	2.725	3.41	22.5%
	MINIMO	-12.583	-12.518	0	0%

Tabla 4.8. Cálculos al par de moléculas 1Metil-Timina usando campos de fuerzas AMBER. (Interacción por apilamiento).

Los pares iniciales para los cálculos de la tabla 4.8 fueron tomados de mínimos locales AMBER, como resultado se obtuvieron nuevamente posiciones apiladas exhibiendo traslape de anillos, ver figura 4.26. Los resultados del cálculo de energía (SP) se refiere al cálculo de la energía de la posición inicial del par de moléculas. En la tabla se reporta el valor para el traslape en SP y los resultados obtenidos en cada mínimo.

De los resultados se obtuvo mínimos donde el par de moléculas en stacking presentan mayor traslape, mientras que para el par del mínimo global su mínimo converge en una interacción de HB.

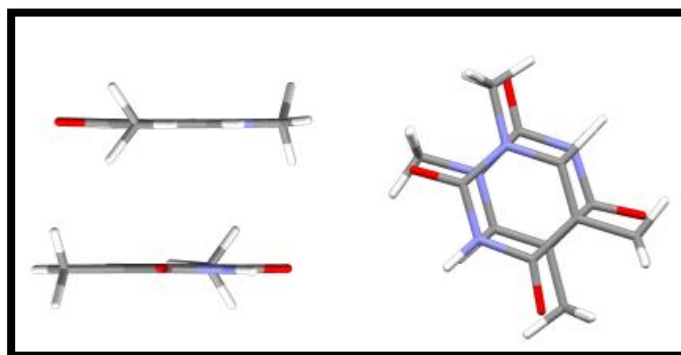


Figura 4.29 Apilamiento de moléculas con superposición de un 80 % aproximadamente. La imagen corresponde al Resultado con designación 01103 de la tabla 4.8.

Resultados de cálculos con pares de moléculas (C-H...O)					
Par de	calculo	E_t (kcal/ molécula)	E_e (kcal/molécula)	distancia en apilamiento (Å)	traslape por apilamiento
12329	SP	-5.133	0.842	x	x
	MINIMO	-11.429	-2.596	3.44	78.07%
17631	SP	-8.107	-1.467	x	x
	MINIMO	-11.422	-2.595	3.44	78.08%
02708	SP	-4.512	2.825	x	X
	MINIMO	-12.602	-12.535	x	x
13307	SP	-5.303	0.738	x	x
	MINIMO	-11.426	-2.595	3.44	78.03%

Tabla 4.9. Resultados para el par de moléculas 1-Metil-Timina usando campos de fuerzas CHARMM. Se realizó el cálculo de pares en interacción C-H...O.

Nuevamente en los resultados de la tabla 4.9 Se muestran los valores de energía (MINIMO) a la que converge el par de moléculas 1-Metil-Timina y la energía (SP) corresponde a la geometría inicial del par de moléculas. Después de la optimización la interacción C-H...O converge en una geometría por apilamiento bajo el campo de fuerzas CHARMM, lo cual proporciona como información que este tipo de interacción no se mantiene bajo un cálculo de convergencia, por lo que es necesario que los posteriores cálculos se trabajen con restricciones en los grados de libertad, para lograr conservar la interacción C-H...O.

Con lo analizado hasta ahora se llegó a la conclusión de que es necesario hacer cambios en la interacción C-H...O para los cálculos del cristal pues fue la que mayor desviación reporto en el ángulo de enlace, observación hecha en cada mínimo del cristal con cada campo de fuerza. La idea de que al mejorar ésta interacción nos va permitir obtener una mejor densidad en nuestro cálculo del cristal y un mejor arreglo geométrico en el mínimo global; fue así como surgen las primeras ideas en cuanto a las propuestas de cambios en los parámetros.

4.4.2 Resultados de cálculos AMBER con cambios en la interacción HB y C-H...O para pares de moléculas de 1-Metil-Timina

A continuación, se muestran algunos cambios realizados en los parámetros de la ecuación 3.1 del capítulo anterior y utilizados en los cálculos con pares de moléculas.

Del analisis de los resultados obtenidos en los cálculos, se realizó la selección de cambios que habría que incluir en el cálculo con campo de fuerzas AMBER al sistema cristalino.

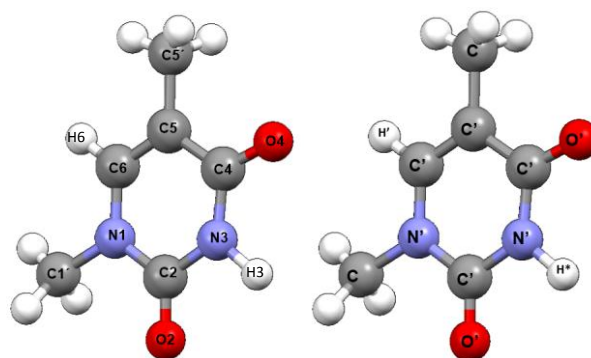


Figura 4.30. Se muestra la designación utilizada en este trabajo para los átomos que forman a la molécula de 1-Metil-Timina.

Propuestas en la interacción átomo-átomo						
No de CAMBIO	ATOMOS	R_0 (Å)	ϵ_0 (kcal/mol)	A	B	
1	C...C	4.08	-0.1094	1009.27	2327765.77	$R_{CT}=2.04$
2	C'...C'	3.90	-0.0860	605.22	1064813.95	$R_{C'}=1.95$
3	C...C'	3.99	-0.0970	782.77	1579233.98	
4	O'...H'	2.1	-1	171.5322	7355.82	
5	O'...H'	2.1	-0.5	85.76	3677.91	
6	O'...N'	3	-0.1889	275.41	100389.20	
7	O'...H'	2.15	-1	197.54	9755.76	
8	O'...N	3.51	-0.1889	706.48	660567.73	
9	O'...C'	3.65	-0.134387	635.5	751403.56	
10	O'...H'	2.17	-1	208.827841	10902.2668	

Tabla 4.10 Modificaciones a los valores de los coeficientes A y B calculados a partir de los radios de equilibrio (R_0) de la interacción entre dos átomos, así como ϵ_0 (energía de equilibrio en la interacción), éste parámetro ϵ_{ij} permite variar el mínimo de la curva de potencial.

Los coeficientes son usados en el cálculo de la energía L-J del par de átomos involucrados y los átomos indicados en la tabla 4.10 corresponden a los átomos del enlace CH...O (C', O' y H'), para el enlace HB (son O' y N') y átomos del grupo metil (C).

Los valores estándar para cada interacción en AMBER son:

Valores en parámetros de potencial AMBER			
átomo	átomo	R_0	ϵ_0
C	C	3.81600	-0.10940
C'	C'	3.81600	-0.08600
C	C'	3.81600	-0.09700
H'	O'	3.07020	-0.05612
N'	O'	3.48520	-0.18894
C'	O'	3.56920	-0.13439

Tabla 4.11. Valores asignados en el campo de fuerzas AMBER para la interacción LJ del respectivo par de átomos en interacción.

Se utilizaron las modificaciones hechas al radio de equilibrio para la interacción entre los átomos que se indican en la tabla 4.10 y por lo tanto se ocuparon los nuevos coeficientes A, B para cálculos con pares de moléculas y con esto se pudo observar y cuantificar el cambio generado en el par de moléculas. Los resultados que se muestran en la siguiente tabla 4.12, corresponde a cálculos que toman en cuenta la combinación de cambios enumerados en la tabla 4.10:

Cálculos con pares de Moléculas en interacción HB.					
	Par de EXP	Cambio 3 y 4	cambio 5 y 6	cambio 7 y 8	Cambio 10 y 8
E _t (kcal/mol)	SP	-11.322	-13.369	-11.051	-11.051
	MIN	-12.465	-15.999	-12.187	-12.187
E _e (kcal/mol)	SP	-10.886	-10.886	-10.886	-10.886
	MIN	-12.341	-15.686	-12.069	-12.082
O...H (Å)	1.841	1.857	1.702	1.87	1.875
C...C' (Å)	6.397	6.429	6.27	6.44	6.447
N...N (Å)	3.715	3.973	3.87	3.99	3.986
O...N (Å)	2.841	2.829	2.666	2.845	2.846
C'...C' (Å)	4.131	4.082	3.914	4.099	4.099

Tabla 4.12. Resultados de los cálculos al par de moléculas en enlace HB. Las moléculas corresponden al cristal experimental (EXP).

Nota: la energía en single point se etiqueta como SP y la energía del mínimo es MIN. La columna N_o 2 de la tabla 4.12 tiene los valores de las distancias entre los átomos antes del cálculo de mínimo. Los resultados de cada mínimo (MIN) se reportan a partir de la tercera columna.

Resultados de cálculos con pares de moléculas en interacción C-H...O							
Pares	EXP	Cambio 5 y 2	cambio 5 y 6	Cambio 7 y 8	O...H 7 Y 9	Cambio 10	Cambio 9 y 10
E _t	SP	-8.333	-7.767	-8.140	-8.141	-8.184	-8.080
	MIN	-8.528	-8.092	-8.248	-8.249	-8.281	-8.180
E _e	SP	-5.321	-5.321	-5.321	-5.321	-5.321	-5.321
	MIN	-5.688	-5.919	-5.488	-5.491	-5.421	-5.371
O'...H'	2.041	1.976	1.927	2.019	2.018	2.035	2.045
O'...C' ₆	3.121	3.064	3.015	3.106	3.105	3.121	3.132
C ₅ '...C ₁ '	4.456	4.199	4.185	4.209	4.204	4.213	4.215
C ₂ '...C ₅	5.241	5.017	5.009	5.034	5.033	5.053	5.178
C ₂ '...C' ₆	4.335	4.273	4.226	4.314	4.313	4.327	4.338
C ₁ '...C' ₂	4.744	4.731	4.700	4.761	4.761	4.766	4.777
C...H*	4.290	4.394	4.321	4.457	4.460	4.478	4.496

Tabla 4.13. Resultados de los cálculos con pares de moléculas en interacción C-H...O. estos son realizados con valores de la tabla 4.10.

Se empleó el par de moléculas pertenecientes al cristal experimental para realizar cálculos con ellas. Y poder partir de una geometría inicial estable y correcta.

Nota: La columna N^o 2 de la tabla 4.13 contiene las mediciones realizadas al par de moléculas del cristal experimental.

4.5 Análisis de las interacciones entre pares de átomos por medio de graficas del potencial Lennard-Jones (LJ)

En la interpretación y la búsqueda de los nuevos parámetros en las interacciones de los pares de moléculas para los enlaces C-H...O y HB, se realizó un gráfico mostrando la energía de interacción entre los respectivos pares de átomos que participan en dichos enlaces de nuestro interés. La idea de tener una representación gráfica de energía vs distancia con el objetivo de identificar con mayor precisión el cambio a realizar y poder reproducir que la energía de las interacciones no correctas sea menos favorable, recordando que estas interacciones no favorables están presentes en los mínimos globales y el interés en dicha modificación es corregir la geometría del mínimo global.

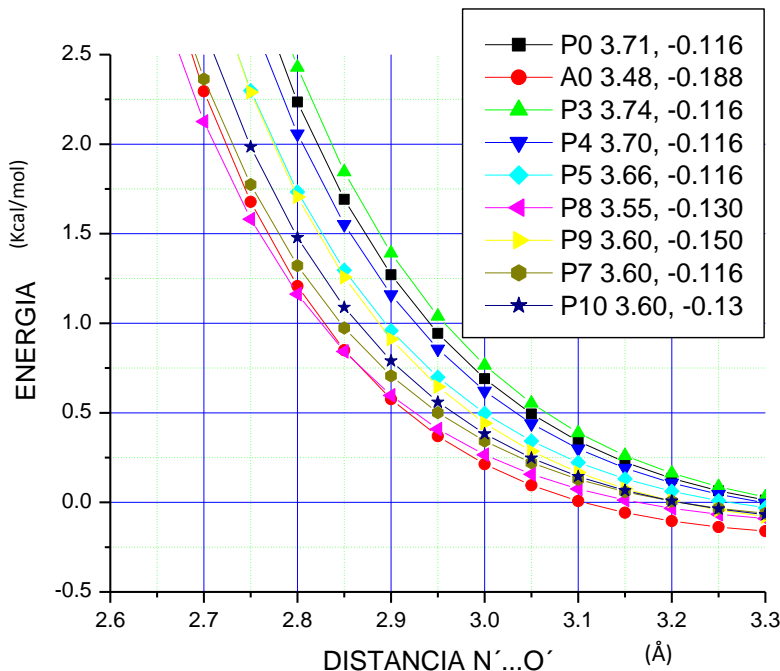
Los cambios que se realizan en la interacción LJ también se verán reflejados en las interacciones del mínimo que reproduce favorablemente las características del cristal experimental (mínimos locales). Y de ser posible se busca lograr que el mínimo global sea el que reproduzca los resultados experimentales con una excelente aproximación. Cabe destacar que no se trata de una tarea fácil, pues requiere de muchos cálculos prueba.

Cada uno de los cambios propuesto a cierto par de átomos ha sido etiquetado con un número y la letra correspondiente al potencial del campo de fuerza que incluirá dicha modificación.

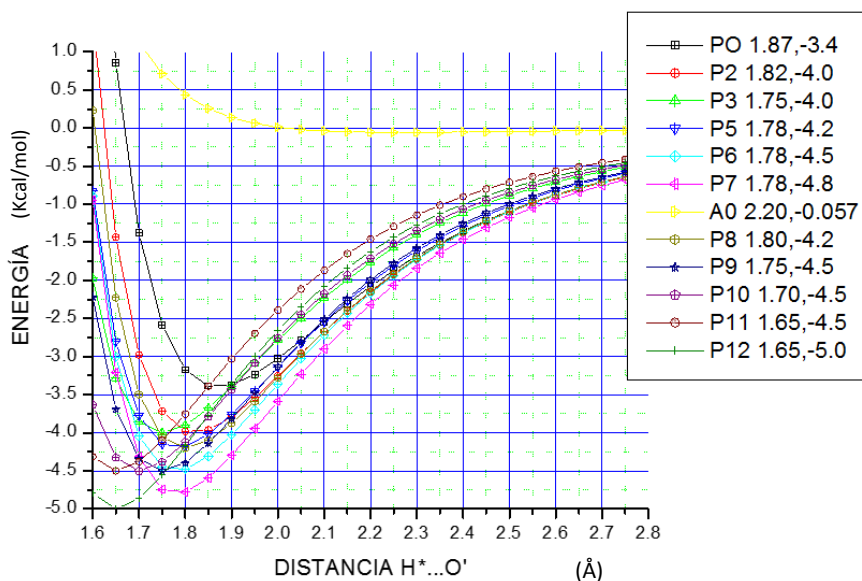
Para el potencial AMBER tenemos la etiqueta A0 que corresponde a la interacción estándar, para el primer cambio se tiene A1, segundo cambio A2, etc...

De igual manera se tiene esa secuencia de etiquetas para el potencial POLTEV: P0, P1, P2, P3...El mayor trabajo se realizó en propuestas para mejorar el potencial POLTEV, y con esto poder ir construyendo una metodología de trabajo que posteriormente permita aplicar cambios más precisos a los potenciales de los campos de fuerza AMBER y CHARMM. Los cambios en el potencial de interacción son utilizados en las pruebas hechas a pares de moléculas como primer paso y posteriormente en el cálculo del sistema en cristal.

Gráfica con curvas que describen la interacción por puentes de Hidrogeno (HB):

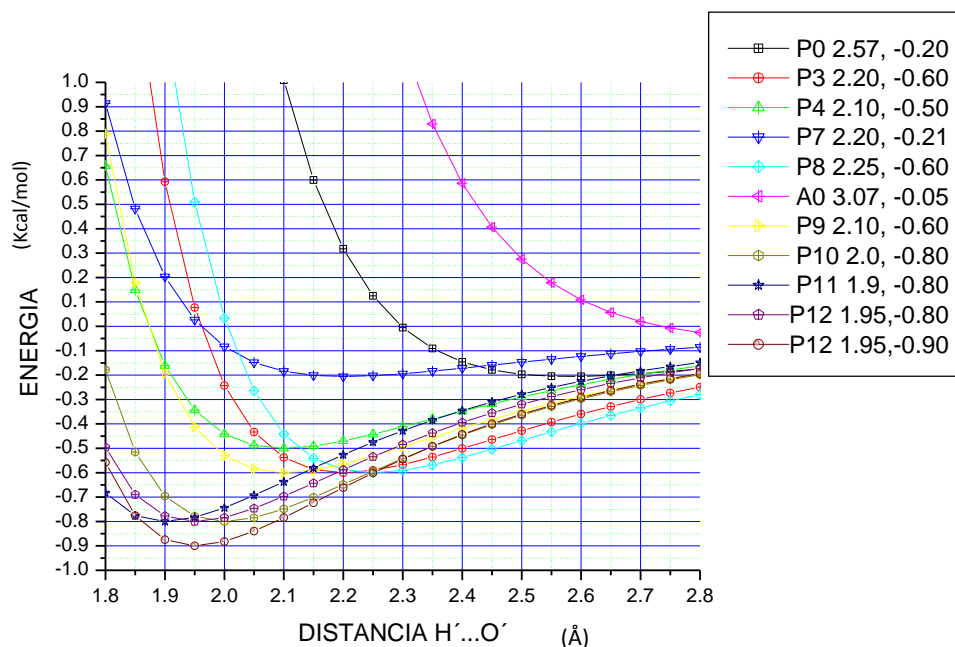


Gráfica 1. Interacción de los átomos del enlace de Hidrógeno HB, los respectivos átomos son Nitrógeno y Oxígeno. comparación de energía entre AMBER0 y propuestas POLTEV.

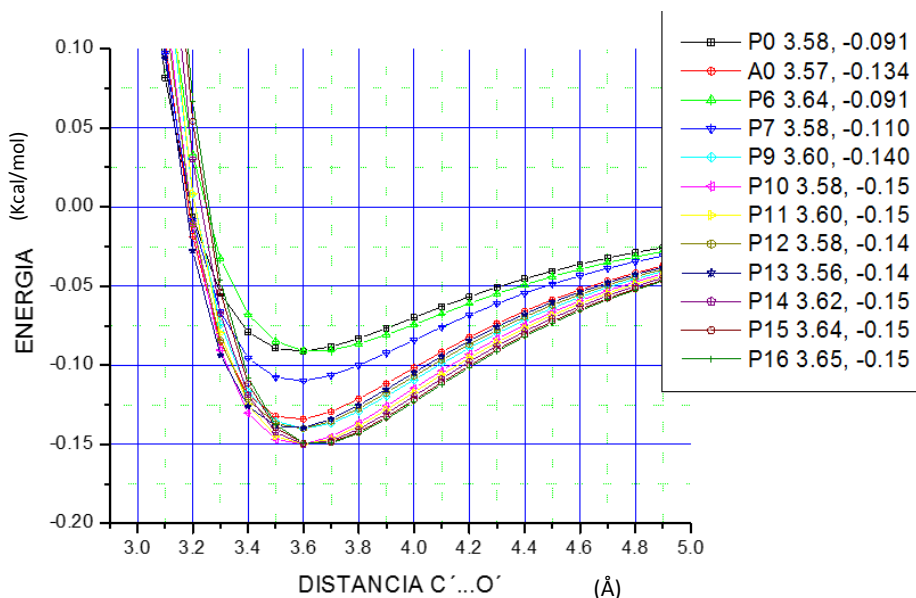


Gráfica 2. Interacción de los átomos que participan en enlace de Hidrógeno. Los cambios asignados al potencial POLTEV (P) en comparación con la curva para el potencial AMBER0 (A0) estándar.

Gráficas para el análisis del enlace C-H...O:



Gráfica 3. Interacción para el enlace C-H...O, comparación de curvas para cambios en potencial POLTEV (P) vs AMBER0 (A0), los átomos involucrados son Hidrogeno y Oxigeno.



Gráfica 4. Interacción C-H...O, curvas de energía para el par de átomos que participan en dicho enlace, cambios POLTEV (P) vs AMBER(A0), los átomos involucrados son Carbono y Oxigeno.

De las primeras propuestas aplicadas al en los cálculos con pares de moléculas y también empleadas en los cálculos del cristal, se obtuvo que los resultados no fueron favorables en cuanto a la geometría obtenida en el mínimo global, pero esto permitió identificar que no solo es necesario realizar cambios en los 4 átomos del enlace HB y los 4 átomos que participan en el enlace C-H...O. sino tomar en cuenta todas las posibilidades en donde se tienen interacciones no favorables.

Por lo que se realizó la tarea de conocer todas las posibles contribuciones que generen un cambio favorable al cálculo del sistema en el cristal y para esto el analisis a través de curvas de energía se amplió.

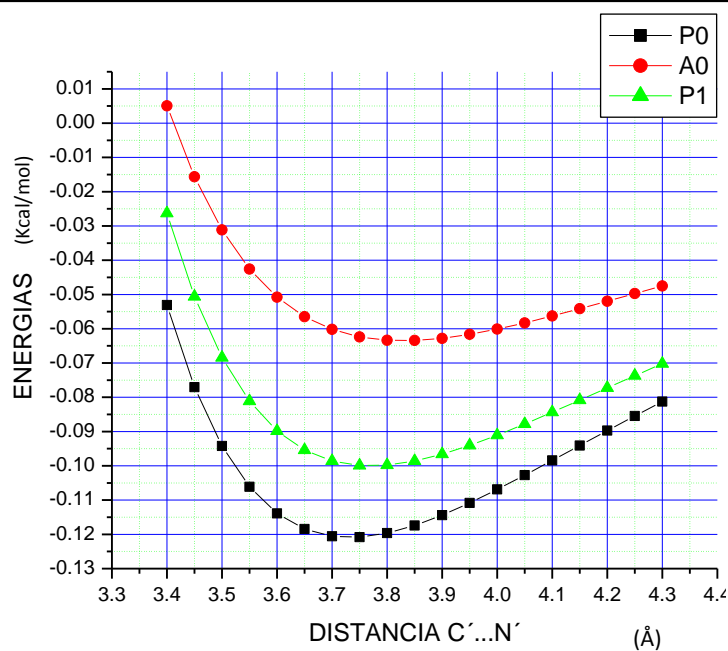
A continuación, se presentan más tablas y graficas correspondientes al analisis de la energía de interacción entre pares de átomos:

Parámetros para los átomos Nitrógeno y Carbono				
C'...N'	R ₀ (Å)	ε(R ₀) kcal/mol	A	B
P0	3.732	-0.12091	653.344181	882595.771
A0	3.8287	-0.06349	399.984675	629972.202
P1	3.77	-0.1	574.219712	824320.694

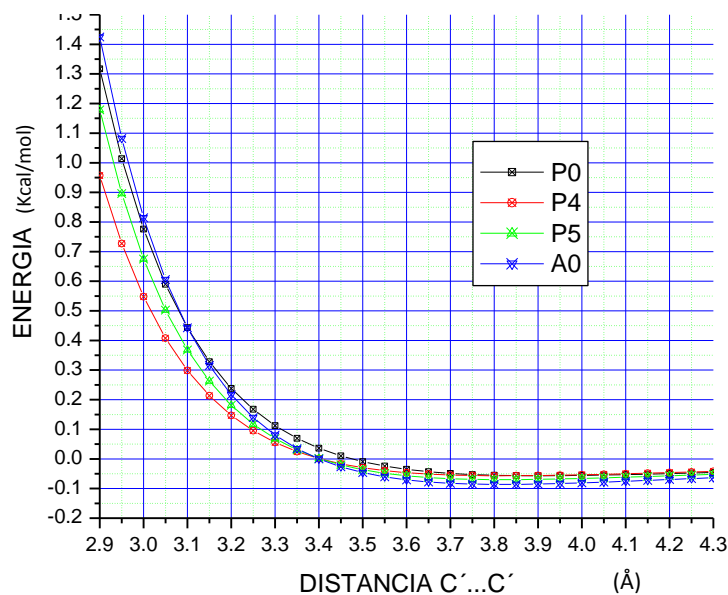
Tabla 4.14 Parámetros de la interacción entre los átomos del anillo de las respectivas moléculas, valores para POLTEV estándar (P0), AMBER estándar (A0) y primer cambio en POLTEV (P1), la gráfica con estos parámetros es la numero 5.

Parámetros para Carbonos del anillo de la molécula 1-MT				
C'....C'	R ₀ (Å)	ε(R ₀) kcal/mol	A	B
p0	3.90023	-0.05682	400.011554	704018.143
p4	3.82	-0.05682	353.111127	548607.303
p5	3.82	-0.07	435.018987	675862.569
A0	3.816	-0.086	531.102864	819971.662

Tabla 4.15 Valores de los parámetros de la interacción de los carbonos del anillo. valores para POLTEV estándar (P0) y sus respectivos cambios vs AMBER estándar (A0). Estos cambios están representados en la gráfica 6.



Gráfica 5. Energía de interacción entre los átomos Carbono y Nitrógeno que forman parte de la interacción HB, estos átomos se encuentran en el anillo de cada respectiva molécula.



Gráfica 6. Átomos que pertenecen a la interacción C-H...O, siendo estos átomos del anillo de la molécula. Los valores de los parámetros se encuentran en la tabla 4.15.

Posteriormente de utilizar dichos cambios en solo dos interacciones (HB y C-H...O), se observó en los resultados de los cálculos al cristal que era necesario tomar en cuenta las interacciones entre otros pares de átomos, como las mostradas en las gráficas 5 y 6.

Estos nuevos potenciales a modificar corresponden a los átomos de los anillos de un par de moléculas interaccionando y también los átomos del grupo Metil de cada una. ¿Por qué tener que modificar estas interacciones?; debido al apilamiento de moléculas por la formación de estas interacciones es que deben tomarse muy en serio su contribución energética, ya que la geometría del sistema se ve afectada de manera significativa por no tener un buen potencial que describa cada una de las interacciones encontradas el cristal 1-Metil-Timina.

Mas a delante se muestran los resultados de las contribuciones energéticas para el arreglo con moléculas interaccionando desde dos planos diferentes que fueron los que nos permitieron identificar la necesidad de realizar nuevas modificaciones al potencial, tomando en cuenta la interacción por apilamiento de las moléculas.

A continuación, se muestran las gráficas para la descripción de las curvas de energía vs distancia bajo potencial AMBER y POLTEV sobre la interacción entre pares de átomos del grupo metil y átomos del anillo de la molécula.

Aquí se toman en cuenta a los átomos que forman parte del grupo metil de las moléculas 1-metil-timina y 1-metil-uracilo:

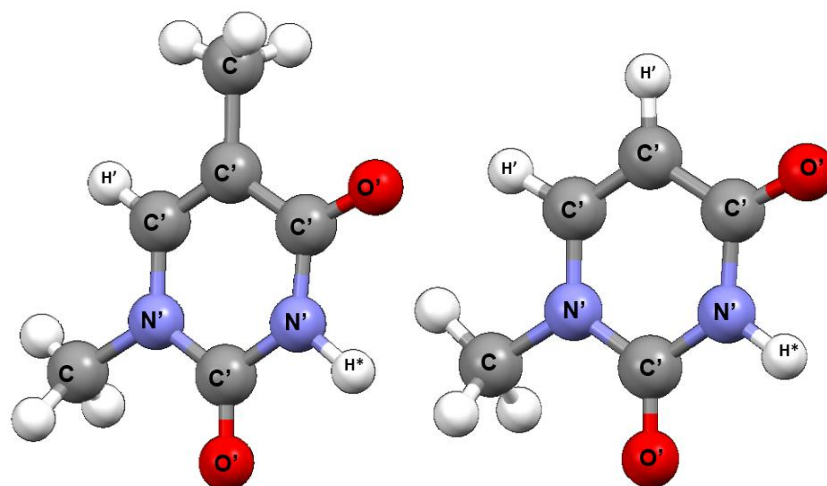
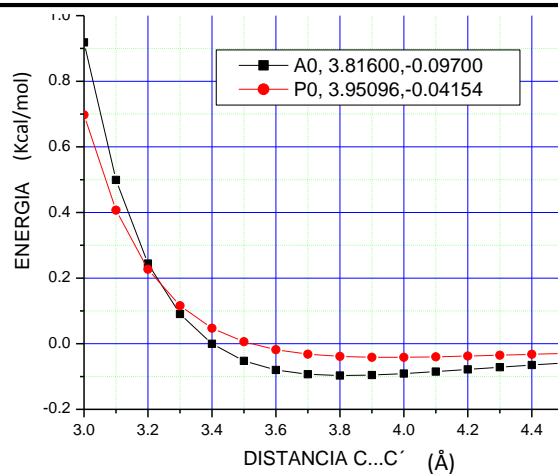
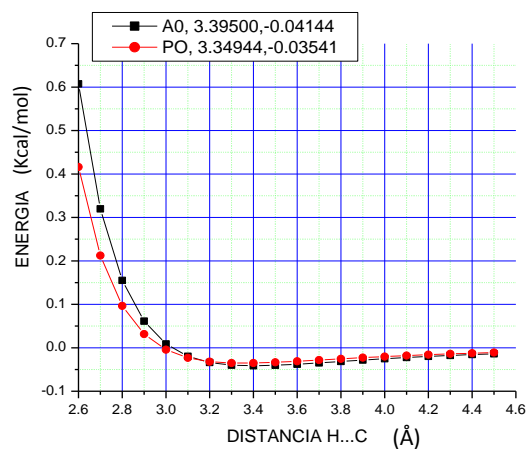


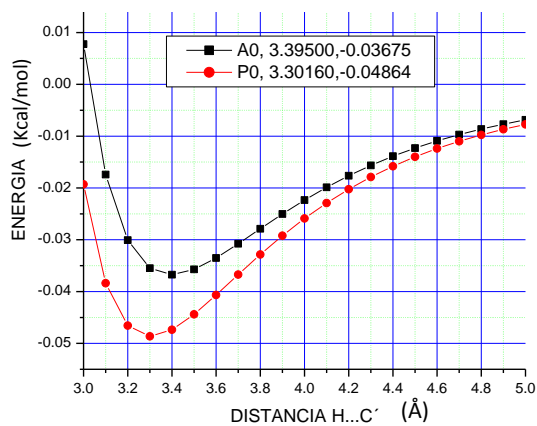
Figura 4.31. Molécula de 1-Metil Timina y molécula de 1 Metil Uracilo, con designación atómica empleada en las gráficas.



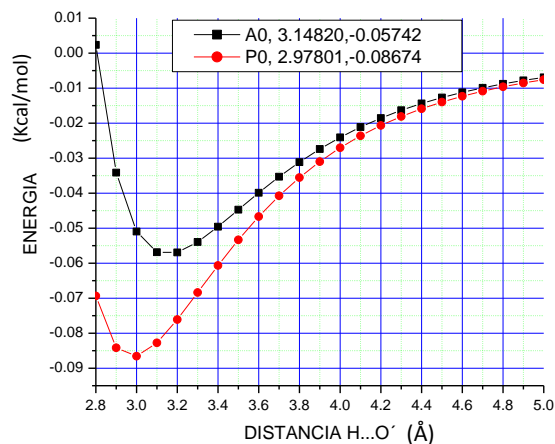
Gráfica 7. Energía de interacción entre carbono del grupo Metil (C) y carbono del anillo (C').



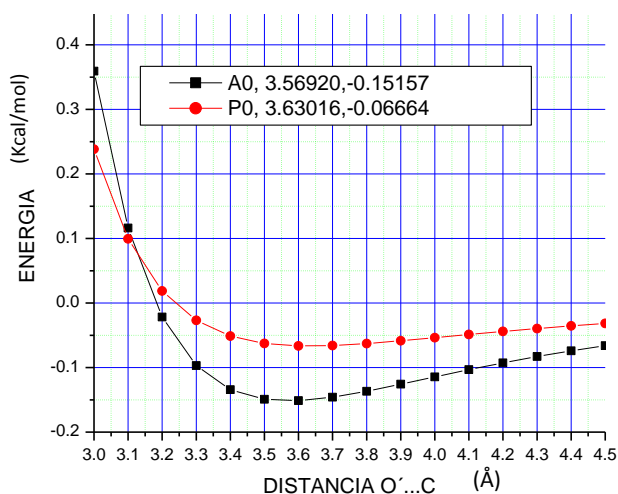
Gráfica 8. Energía de interacción entre Hidrogeno del grupo metil y Carbono del grupo metil.



Gráfica 9. Energía de interacción entre Hidrogeno del grupo metil y carbono del anillo de la molécula.



Gráfica 10. Energía de interacción entre Hidrógeno del grupo metil y oxígeno del anillo.



Gráfica 11. Energía de interacción entre oxígeno del anillo y carbono del grupo metil

Nuevamente se recuerda que el empleo de estas graficas sirvió para visualizar el cambio a proponer y modular la atracción entre las moléculas o disminuir la energía de interacción entre ellas. Una vez seleccionados los cambios que daban respuesta al problema planteado en la interacción, se procedió utilizarlos en el programa KASPAR4c para la realización de cálculos Single Point (SP) y búsqueda de mínimos (MIN) con pares de moléculas.

4.6 Cristal 1-METIL-URACILO

Para continuar en la búsqueda de un mejor método de cálculo computacional para biomoléculas se examina también el cristal 1-METIL-URACILO, el análisis de los cálculos

a este cristal permite realizar una comparación entre de simetría de este cristal y el grupo de simetría del cristal 1-METIL-TIMINA.

4.6.1 Características geométricas del cristal 1-METIL-URACILO

Se trata de un cristal cuya celda unitaria de 1-Metil- Uracilo es ortorrómbica, con ángulos α, β, γ de 90° . Las celdas de este tipo pueden presentar dos ejes binarios perpendiculares, un eje binario y un plano perpendicular al eje o bien dos planos perpendiculares.

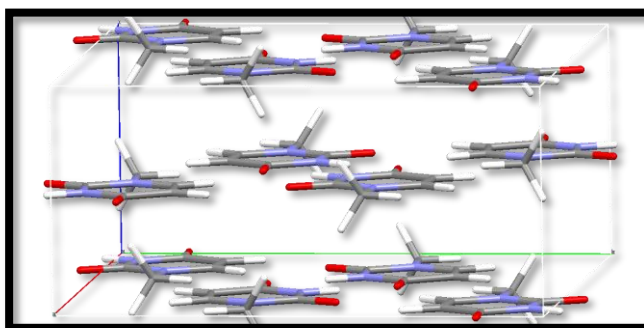


Figura 4.32. Celda unitaria del cristal 1-METIL-URACILO

Se tienen 12 moléculas dentro de su celda unitaria como es evidente, es un sistema completamente diferente al del cristal 1-METIL-TIMINA, para un mejor estudio de los resultados que genera cada campo de fuerzas para este tipo de cristales, se inicia con los cálculos nuevamente empleando los tres campos de Fuerzas AMBER, CHARMM y POLTEV, recordando que la idea de este trabajo es hacer una interpretación de la eficiencia de los respectivos campos para estos dos cristales y encontrar un método para mejorar los resultados de las características generales de estos cristales en los mínimos obtenidos.

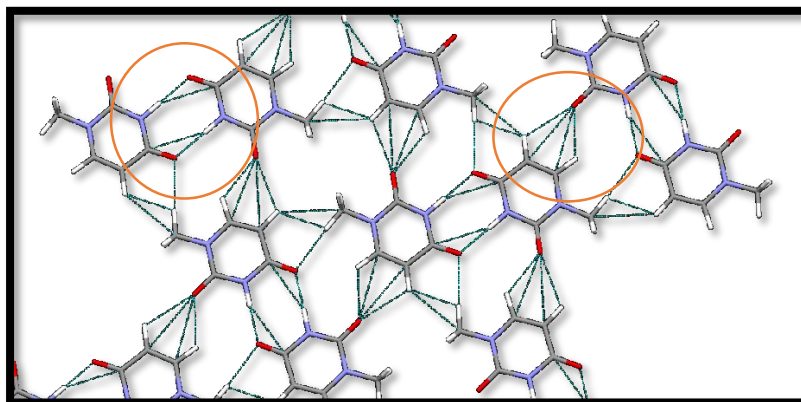


Figura 4.33. Se aprecian las interacciones presentes entre las moléculas que pertenecen a un mismo plano, interacción C-H...O, enlaces de Hidrógeno y algunos contactos cortos entre el grupo Metil, Oxígeno 4 e Hidrógeno 5.

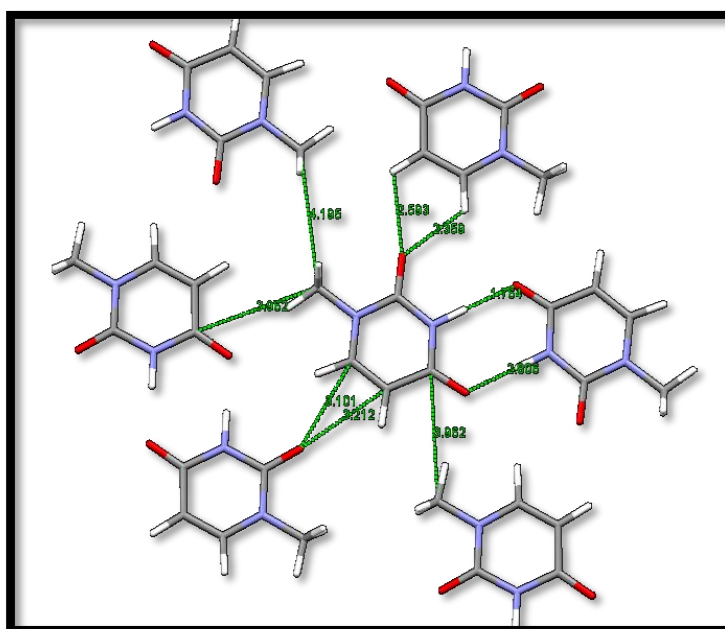


Figura 4.34. Se muestra un arreglo de 7 moléculas de 1-Metil Uracilo (1-MU)

Las mediciones indicadas en la figura anterior son parte de las interacciones que en este trabajo se toman en cuenta como parte del análisis del cristal. La importancia de este arreglo es por conocer las interacciones entre moléculas vecinas (más próximas).

Uno de los resultados encontrados es que la mayor contribución energética aportada a la molécula central proviene de las vecinas más próximas.

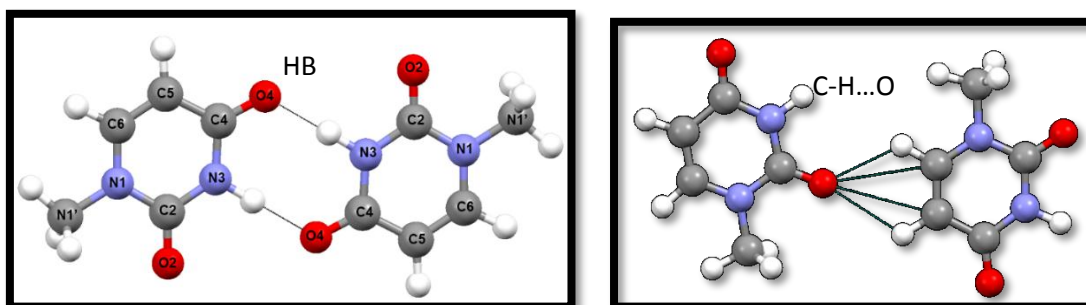


Figura 4.35. Se muestran las interacciones HB y C-H...O con la respectiva enumeración que va a ser utilizada en las tablas de mediciones.

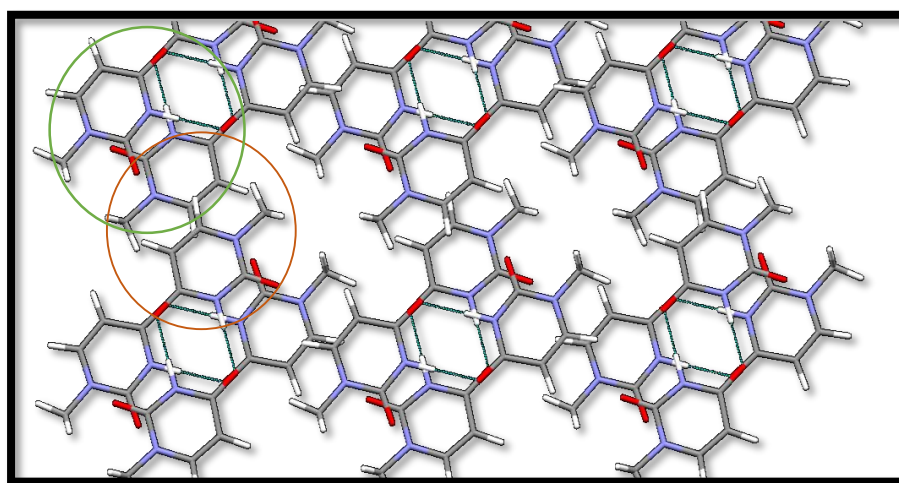


Figura 4.36 Arreglo geométrico que permite ver el apilamiento entre planos de las moléculas 1-METIL-URACILO, se puede observar que no existe superposición de los anillos de las moléculas, con dos posibilidades de interacción por apilamiento.

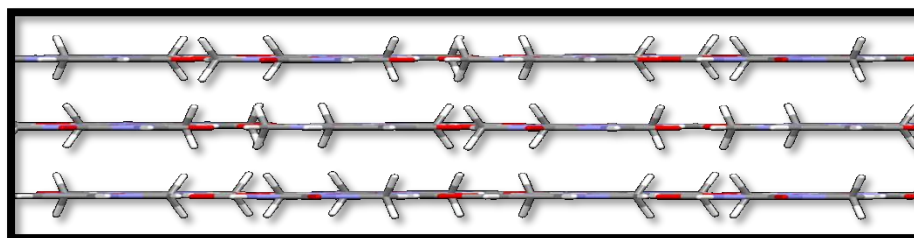


Figura 4.37 Formación de planos de moléculas 1-Metil-Uracilo. Esta geometría pertenece al cristal experimental.

4.7 Resultados de Mecánica Molecular para el cristal 1-Metil-Uracilo.

Se emplearon dos simetrías en los cálculos del cristal 1-METIL-URACILO, se trata de la simetría propia del cristal 1-METIL-URACILO (IBA2) y la simetría del cristal 1-METIL-TIMINA ($P2_{1/C}$) y cada cambio propuesto para el cristal 1-METIL-TIMINA fue empleado en los cálculos con 1-METIL-URACILO.

Nuevamente las interacciones de suma importancia en este cristal son enlace de Hidrógeno, C-H...O y por su puesto las interacciones por apilamiento. Al igual que en el cristal de 1-METIL-TIMINA, se procedió a realizar un análisis de los resultados que nos proporcionan los mínimos calculados con potenciales AMBER estándar (AMBER0), CHARMM estándar (CHARMM0) y potenciales POLTEV estándar (POLTEV0). Y también en las tablas se van a reportar los cálculos hechos tomando en cuenta cada cambio para los campos de fuerza AMBER, CHARMM y POLTEV

El mismo procedimiento de analisis hecho con el cristal 1-Metil Timina se empleó para los resultados de los cálculos con el cristal 1-Metil-Uracilo y para los resultados con los cambios en el potencial se empleó un analisis más detallado acompañado de los cálculos de energía single Point (SP) de pares de moléculas correspondientes a los mínimos de MM.

También se discutirá en esta sección la comparación de los resultados estándar respecto a los resultados de los cálculos que incluyen los cambios en las interacciones, junto con la comparación de los resultados de acuerdo a la simetría empleada.

4.8 Resultados de MM con campo AMBER para 1-Metil-Uracilo

A continuación, se muestran los resultados para algunos mínimos seleccionados del conjunto de mínimos obtenido para AMBER0 (AMBER estándar):

Mínimos con campo de fuerzas AMBER estándar (A0)					
	Exp	A0 00055	A0 00816	A0 00786	A0 00449 P21/c
a(Å)	13.21	13.49	13.51	13.31	5.77
b(Å)	13.17	13.26	13.30	13.51	12.68
c(Å)	6.16	6.143	6.15	6.14	7.32
D	1.559	1.524	1.517	1.517	1.564
E _t (kcal/mol)	X	-31.102	-31.086	-31.085	-30.93
E _e (kcal/mol)	X	-14.71	-14.66	-14.66	-13.35
E _{vdw} (kcal/mol)	X	-16.38	-16.43	-16.43	-17.58
Mediciones entre átomos de moléculas del mismo plano (Å)					
N3...O4	2.806	2.82	2.82	2.82	2.84
H3...O4	1.76	1.82	1.82	1.83	1.89
H5...O2	2.59	2.69	2.73	2.73	2.58
H6...O2	2.36	2.54	2.54	2.54	2.93
C5...O2	3.21	3.36	3.38	3.38	3.34
C6...O2	3.1	3.28	3.23	3.29	3.50
φ (N3-H3...O4)	179.3	172.79	173.43	173.23	157.03
H6...O4	5.53	2.90/5.57	2.917/5.59	2.92/5.59	2.90/5.24
Mediciones entre átomos de moléculas apiladas (Å)					
O4...O4	3.12	3.097	3.10	3.1	X
O2...O2	3.31	3.285	3.28	3.28	3.97
N3...N3	3.33	3.301	3.31	3.31	4.37
C1...C1	4.19	4.48	4.51	4.51	X
C4...O4	3.16	3.16/3.21	3.17/3.20	3.18	X
C2...O2	3.13	3.14/3.12	3.13/3.12	3.13/3.12	4.30/3.52

Tabla.4.16 Resultados obtenido bajo el campo de fuerza AMBER, donde se tiene la comparación entre las simetrías de cristal (IBA2) con respecto a la simetría P21C. Los mínimos llevan la designación A0 debido a que corresponden a los cálculos con el campo de fuerzas sin cambios.

Para poder tener presente los valores con los cuales se comparan los resultados de cada cálculo computacional. En cada una de las tablas de resultados se va incluir en la primera columna de mediciones realizadas al cristal experimental.

Se muestra a continuación los valores R_0 y ϵ_0 para los parámetros del potencial Lennard-Jones, que permite la comparación con los valores modificados que posteriormente se van a presentar. Iniciando con los valores en AMBER estándar en la tabla 4.17

Parámetros AMBER estándar			
ÁTOMO	ÁTOMO	R_0 (Å)	ϵ_0
H*	O'	2.26120	-0.05742
N'	O'	3.48520	-0.18894
C'	O'	3.56920	-0.13439
H'	O'	3.07020	-0.05612

Tabla 4.17. Radio de interacción y energía de equilibrio para los átomos del enlace HB y C-H...O. Valores en potencial AMBER.

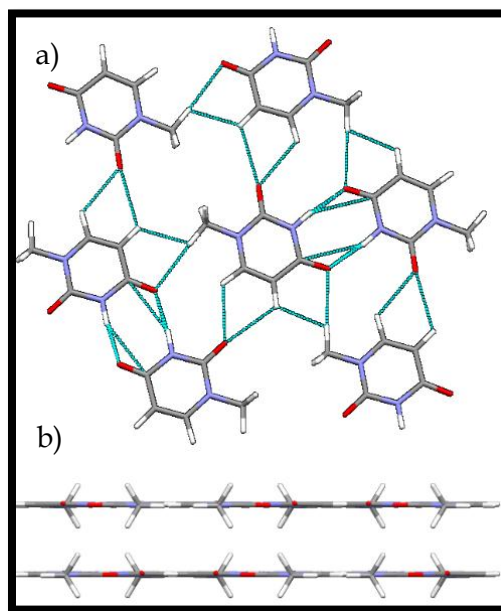


Figura 4.38. a) Interacciones en plano del mínimo global (A0 00055), HB entre átomos correctos. b) Como se aprecia en la geometría se tiene arreglos en planos, destacando una geometría muy similar a la experimental.

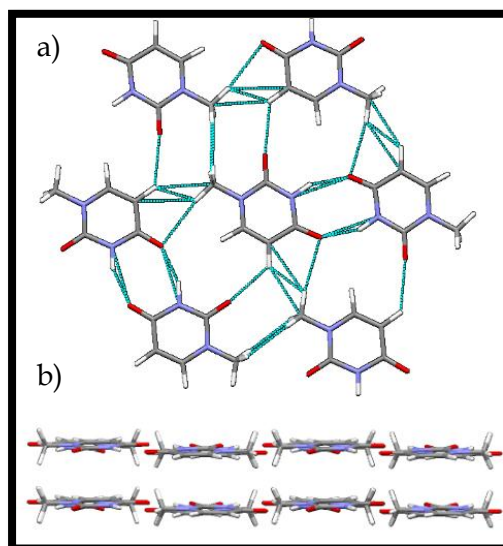


Figura 4.39. a) Interacciones en plano, mínimo global (A0 00449 P21/c). Como se aprecia en la geometría se tiene una interacción C-H...O entre átomos no correctos. b) Formación de planos de moléculas.

Notar que las energías para cada mínimo global (IBA2 vs P2_{1/c}) con potencial AMBER difieren con un valor de $\Delta E_t = -0.168$ kcal/mol, con una geometría que es completamente diferente para cada mínimo global.

Mínimos con campo de fuerzas AMBER 2						
	SP-Exp-A0	SIMETRIA IBA2			SIMETRIA P21C	
	SP-Exp-A0	00498-A2	A2 t3	A2 Xopt	01150-A2-p21c	01301
a(Å)	13.21	13.60	13.15	13.24	6.59	7.33
b(Å)	13.17	12.58	12.97	12.97	13.05	6.45
c(Å)	6.16	6.42	6.29	6.26	6.46	12.61
D	1.559	1.524	1.55	1.555	1.578	1.559
E _t (kcal/mol)		-33.88	-33.61	-33.60	-35.17	-35.043
E _e (kcal/mol)		-15.28	-14.94	-14.98	-15.34	-15.75
E _{vdw} (kcal/mol)		-18.60	-18.66	-18.62	-19.83	-19.28
Mediciones entre átomos de moléculas del mismo plano (Å)						
N3...O4	2.806	2.79	2.81	2.81	2.86uno	2.80

H3...O4	1.76	1.82	1.82	1.82	1.90	1.85
H5...O2	2.59	2.70	2.41	2.42	2.83	2.83
H6...O2	2.36	2.10	2.34	2.33	2.15	2.13
C5...O2	3.21	3.20	3.06	3.07	3.30	3.30
C6...O2	3.1	2.93	3.02	3.02	2.99	3.0
N3-H3...O4	179.3	161.49	173.27	172.35	159.6	157.6
Mediciones entre átomos de moléculas apiladas (Å)						
H6...O4	5.53	4.45	5.07	5.39	no	no
O4...O4	3.12	3.66	3.166	3.15	no	no
O2...O2	3.31	No	3.41	3.40	no	no
N3...N3	3.33	No	3.35	3.33	no	no
C1...C1	4.19	4.28	4.06/4.37	4.36/4.09	no	no
C4...O4	3.16	3.80	3.16	3.15	no	no
C2...O2	3.13	no	3.14	3.22	no	no

Tabla 4.18. Comparación de los resultados con simetrías $P2_1/c$ y IBA2 de los cálculos con AMBER 2.

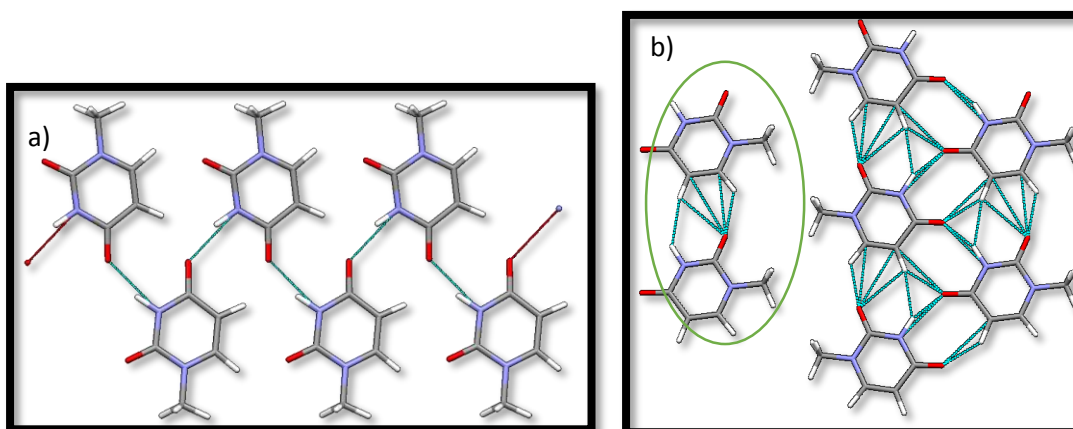


Figura 4.40. a) La interacción por enlace de Hidrógeno no es la correcta, el mínimo global 00498-A2 no presenta una geometría favorable. En la figura b) se tienen interacciones C-H...O no presentes en el cristal experimental.

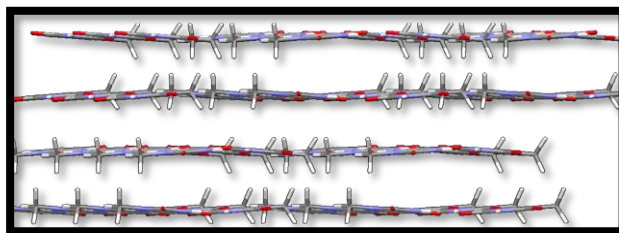
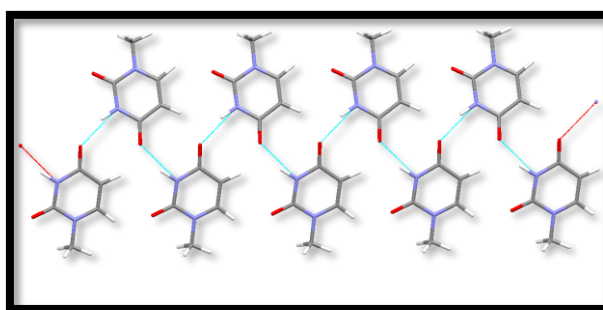


Figura 4.41. El mínimo global (00498-A2) en este grupo de cálculos muestra un arreglo de las moléculas con planos de las mismas, pero sin reproducir las interacciones entre ellas correctamente.



Figuras 4.42. Mínimo global con simetría $p21c$, no se tiene una interacción correcta del enlace de Hidrógeno.

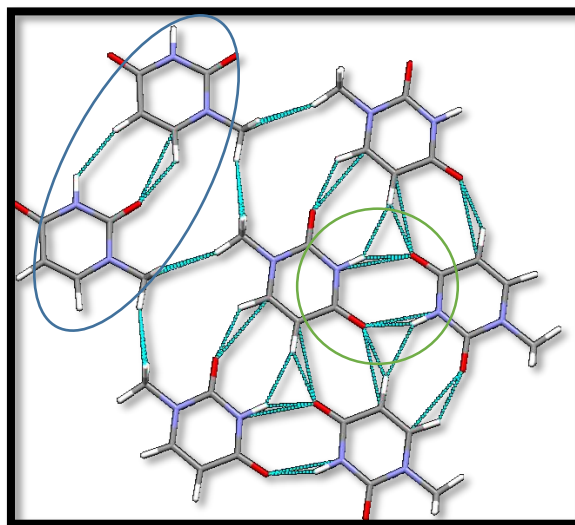


Figura 4.43. Mínimo 01301-A2-P21C. Se aprecian las interacciones entre átomos. Mínimo local que corresponde a la energía más baja que cuenta con enlaces de HB correctos y con enlace CH...O incorrecto.

Haciendo un análisis de los resultados con cambios en C-H... O se observan mínimos más profundos con AMBER2 con respecto a los calculo AMBER 0 (la diferencia en energía entre los mínimos globales es -2.78 (kcal/mol)), se tiene un arreglo en plano de las moléculas para la simetría normal; mientras que los resultados con simetría $P2_1/c$ permitió el cálculo de un mínimo con energía más negativa que la obtenida con IBA2 (Mínimo global 01301-A2- $P2_1/c$) pero, la geometría del arreglo de las moléculas no es favorable en cada plano, por tal razón se siguió en la búsqueda de mejorar los valores para los parámetros R_0 y ϵ_0

4.9 Resultados de 1-METIL-URACILO con campos de fuerzas CHARMM

En la tabla 4.19 se aprecia que la diferencia en energía entre los respectivos mínimos globales de ambas simetrías, se tiene un valor de 1.15 (kcal/molécula) , mientras que la diferencia entre el mínimo con geometría favorable y el mínimo global con simetría $p21/c$ es de 2.64 (kcal/molécula).

Nota: La designación para los ángulos entre moléculas es ANG y la terminación de dicha etiqueta depende de la interacción utilizada para medir el respectivo ángulo, ANG-CHO es el ángulo entre las moléculas en interacción C-H...O y ANG-PH el ángulo entre las moléculas del enlace de Hidrógeno como se muestra en la figura 4.45. Se cuenta con dos interacciones por apilamiento ST1 y ST2 en el cristal 1-Metil-Uracilo:

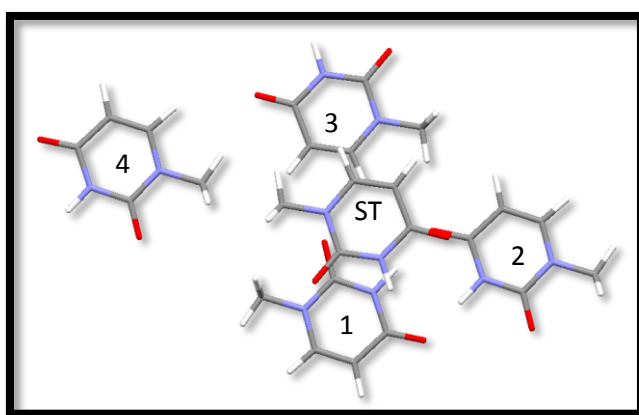


Figura 4.44. Se aprecian las dos interacciones por apilamiento, imagen que corresponde al cristal experimental.

El arreglo de moléculas presentado también tiene como objetivo mostrar las cuatro contribuciones en stacking (ST) más importantes.

Resultados con CHARMM estándar									
	SIMETRÍA IBA2					SIMETRÍA P21C			
	exp.	SP-Exp	00315	t3o	00528	00841	00382	01174	
a (Å)	13.213	13.213	13.037	13.013	13.38	6.027	6.27	X	6.83
b (Å)	13.172	13.172	12.547	13.314	13.12	12.53	12.63	X	6.77
c (Å)	6.163	6.174	6.760	6.39	6.23	7.06	6.98	X	12.52
β	90	90	90	90	90	83.23	102.67	X	67.77
D	X	1.559	1.515	1.512	1.530	1.580	1.549	X	1.560
E _t (kcal/mol)	X	-26.36	-28.37	-26.88	-26.78	-29.52	-29.44	X	-28.80
E _e (kcal/mol)	X	-10.7	-12.6	-10.75	-10.64	-12.71	-12.73	X	-12.13
E _{vdw} (kcal/mol)	X	-15.59	-15.76	-16.13	-16.13	-16.81	-16.70	X	-16.67
N3...O4	2.806	2.807	2.755	2.762	2.76	2.79	2.79	X	2.76
H3...O4	1.764	1.807	1.77	1.764	1.76	1.803	1.799	X	1.78
C5...O2	3.212	3.21	3.23	3.22	3.27	3.22	3.17	3.59	3.28
H5...O2	2.593	2.59	2.53	2.55	2.61	2.53	2.55	3.33	2.59
C6...O2	3.101	3.10	3.26	3.17	3.20	3.34	3.27	3.207	3.27
H6...O2	2.359	2.36	2.61	2.48	2.48	2.82	2.79	2.55	2.60
ANGULOS DE ENLACE (Å)									
Θ (N3-O4-H3)	0.24	0.16	4.37	1.26	0.18	3.88	4.12	X	4.86
Φ (O2-C5-H5)	46.71	46.84	41.74	43.97	44.68	42.66	46.75	67.65	42.81
Φ (O2-C6-H6)	39.15	39.31	45.39	42.16	40.94	52.74	55.14	44.49	44.12
DISTANCIAS ENTRE ÁTOMOS DE MOLÉCULAS APILADAS (Å) Y TRASLAPE (%)									
O4--O4	3.124	3.129	X	3.23	X	X	X	X	X
O2--O2	3.307	3.311	X	4.49	3.40	X	X	X	X
N3--N3	3.326	3.331	X	3.39	X	3.75	X	X	X
DIS-ST1	3.087	3.087	3.14	3.18	3.12	3.416	3.474	X	3.247
DIS-TS2	3.087	3.087	3.14	3.18	3.12	X	1.973	X	2.767
SUP-ST 1,2	0	0	0	0	0	33.95	42.29, 0	X	5.60, 0
ÁNGULO ENTRE MOLÉCULAS									
ANG-ST1	180.0	180.0	0	178.3	179.68	179.58	179.96	X	0
ANG-ST2								X	
ANG-CHO	180.0	180.0	0	168.76	180.0	179.57, 0	179.94 ,0	X	0
ANG-P.H.	0	0	0	11.37	0	0	0	X	0

Tabla 4.19. Se muestran los valores de las mediciones realizadas al cristal 1-Metil-Uracilo para los cálculos con simetría IBA2 y P21C. Resultados con CHARMM estándar.

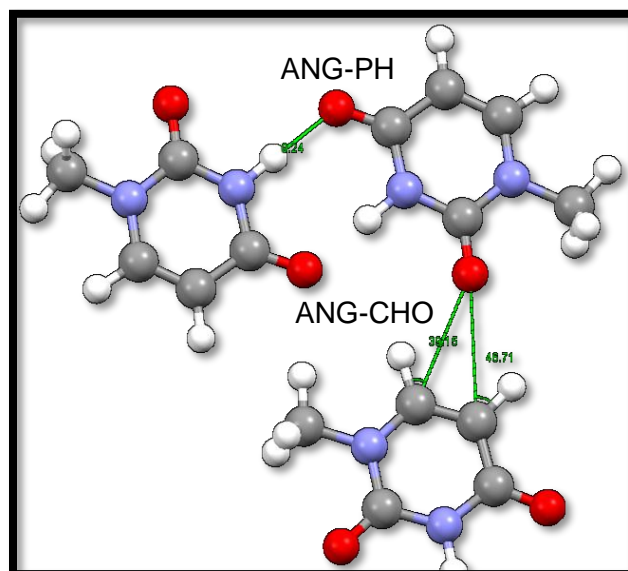


Figura 4.45 Ejemplo de las mediciones hechas a los ángulos de los enlaces HB y C-H...O (pares del cristal experimental).

A continuación, se van a mostrar algunas imágenes de las geometrías reportadas en los mínimos de la tabla 4.19, dando mayor importancia a lo reportado en el mínimo global y en el mínimo local que si cuenta con una geometría semejante a la experimental.

Pues la tarea de analizar cada arreglo geométrico es el paso inicial que permito conocer que si es necesario modificar cada campo de fuerzas.

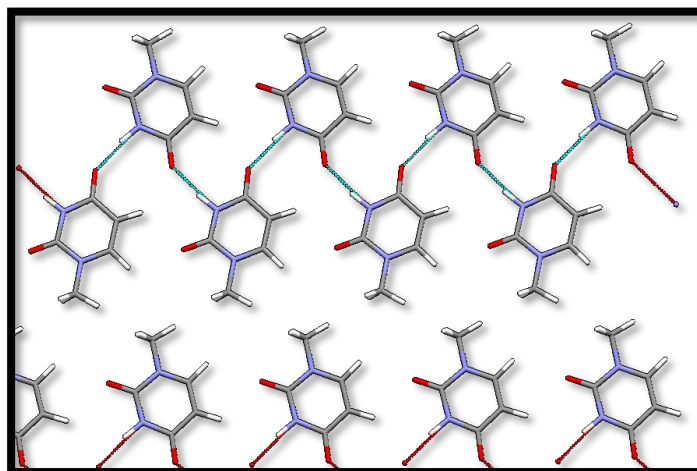


Figura 4.46. Sección del plano de moléculas 1-metil-Uracilo correspondiente al mínimo global (00315) con simetría IBA2, no se tienen enlaces de Hidrógeno correctos.

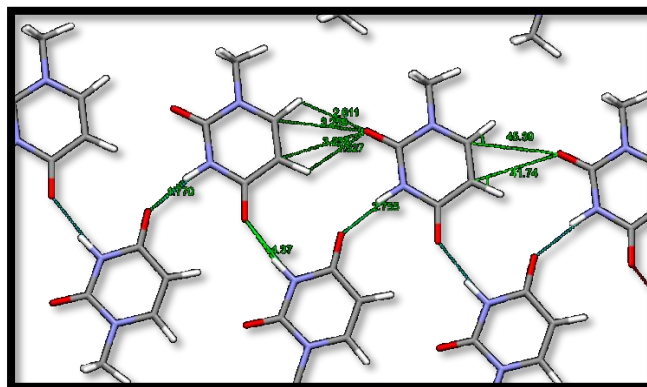


Figura 4.47. Mediciones realizadas en el mínimo global (00315) para la simetría IBA2. Se observa una interacción HB incorrecta.

Con el objetivo de interpretar estos resultados, se midieron ángulos de enlace y las respectivas distancias, como se muestra en la figura 4.47. Para el mínimo que mejor reproduce las características del cristal experimental (MINIMO 00528) se tiene la siguiente geometría:

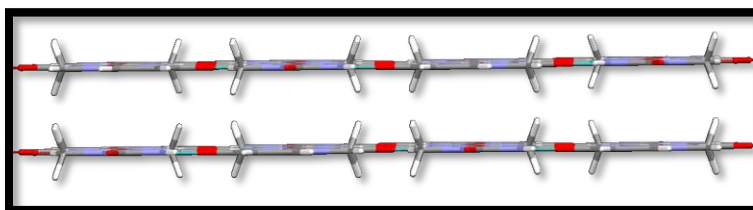


Figura 4.48. Se observa un arreglo con planos de moléculas 1-MU para el mínimo 00528

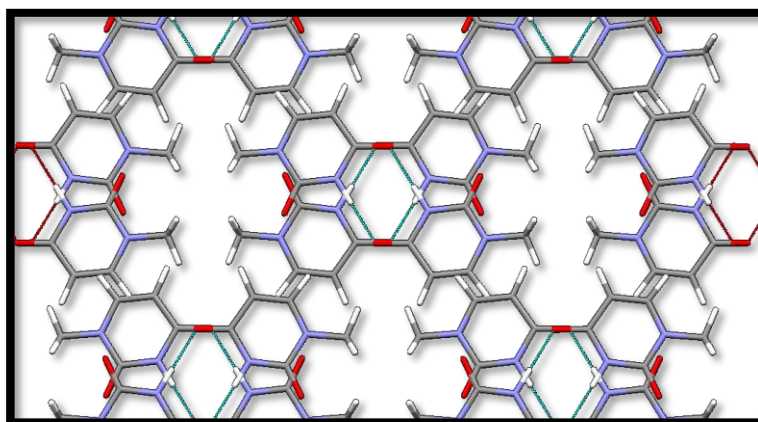


Figura 4.49. El mínimo (00528) reproduce las interacciones por apilamiento sin traslape de anillos como se tiene en el cristal experimental.

4.10 Resultados POLTEV para el cristal 1-Metil-Uracilo utilizando dos simetrías de cristalización

A continuación, se reporta la energía del mínimo, las respectivas distancias de enlace, ángulos de enlace y los parámetros de celda de cada mínimo seleccionado, como resultado de emplear los parámetros POLTEV para la interacción entre átomos.

RESULTADOS POLTEV ESTANDAR										
		POLTEVO_lba2				POLTEVO_p21c				
	EXP	P0-XOPT	P0-T3O	P0-00376	P0-00222	P0-01534	P0-00841		P0-00382	
a (Å)	13.213	13.248	12.99	13.3	13.329	3.829	6.028		6.27	
b (Å)	13.172	13.253	13.3	12.82	13.069	12.61	12.57		12.48	
c (Å)	6.163	6.218	6.399	6.45	6.36	11.04	7.0077		6.99	
β	90	90	90	90	90	90.06	83.26		102.73	
D	X	1.534	1.515	1.52	1.512	1.571	1.572		1.568	
E _t (kcal/mol)	X	-22.93	-23.07	-23.27	-23.057	-23.99	-23.69		-23.599	
E _e (kcal/mol)	X	-5.45	-5.36	-5.44	-5.34	-5.41	-5.22		-5.16	
E _{vdw} (kcal/mol)	X	-17.48	-17.7	-17.83	-17.71	-18.58	-18.46		-1.843	
N3...O4 (Å)	2.806	2.91	2.92	2.93	2.91	2.91	2.91		2.91	
H3...O4 (Å)	1.764	1.91	1.92	1.93	1.92	1.95	1.93		1.93	
C5...O2 (Å)	3.212	3.2	3.24	3.19	3.25	3.2	3.27	3.44	3.56	3.18
H5...O2 (Å)	2.593	2.54	2.598	2.52	2.6	2.48	2.58	3.27	3.29	2.54
C6...O2 (Å)	3.101	3.13	3.16	3.16	3.16	3.27	3.43	3.03	3.16	3.36
H6...O2 (Å)	2.359	2.42	2.433	2.47	2.44	2.66	2.96	2.42	2.46	2.96
ÁNGULOS DE ENLACE										
Θ (N3-O4-H3)	0.24	1.25	2.61	2.09	2.4	6.73	4.98		4.84	
Φ (O2-C5-H5)	46.71	45	45.71	43.67	45.48	40.93	43.07	71.5	67.17	45.65
Φ (O2-C6-H6)	39.15	41.18	40.51	42.51	40.39	47.77	55.88	47.01	42.09	59.3
DISTANCIAS ENTRE ÁTOMOS DE MOLÉCULAS APILADAS (Å) Y TRASLAPE (%)										
O4--O4	3.124	3.141	3.25	3.267	3.226	3.83				
O2--O2	3.307	3.366	3.42	3.461	3.416	3.83				
N3--N3	3.326	3.366	3.48	3.493	3.451	3.83				
DIS-ST1	3.087	3.10897	3.16114	3.18207	3.15579	3.34445	3.44878		3.48507	
SUP-ST 1	0	0	0	0	0	21.1996	40.9954		52.195	
ÁNGULOS ENTRE MOLÉCULAS										
ANG-ST1	180.0002	180.0002	1.98e-02	1.98E-02	0	0	178.1019		179.553	
ANG-ST2										
ANG-CHO	180.0002	180.0002	163.0718	161.1705	166.0495	165.4845	178.1019		179.5547	
ANG-P.H.	0	0	17.642	19.14448	14.14932	0	0		0	

Tabla 4.20. Comparación de mínimos para el cristal de 1-METIL-URACILO, resultados POLTEV para las dos simetrías de cristal.

Se obtuvieron energías más favorables con simetría $p2_{1/c}$ (potencial POLTEV) y con una reproducción de geometría más favorable que la obtenida en el mínimo global AMBER. Entre los resultados de simetría correcta y simetría $P2_{1/c}$ los mínimos globales fueron los que más características del cristal experimental presentaron.

La interacción C-H...O bajo el campo de fuerza POLTEV es generada correctamente en el mínimo global con simetría $P2_{1/c}$. Se destaca que en los resultados anteriores para AMBER y CHARMM su mínimo global con simetría $P2_{1/c}$ no reporto adecuadamente dicha característica.

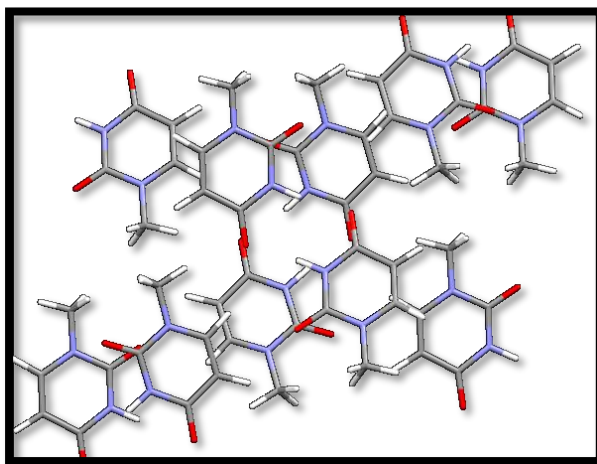


Figura 4.50. El mínimo global (simetría IBA2) reproduce las características generales del cristal experimental.

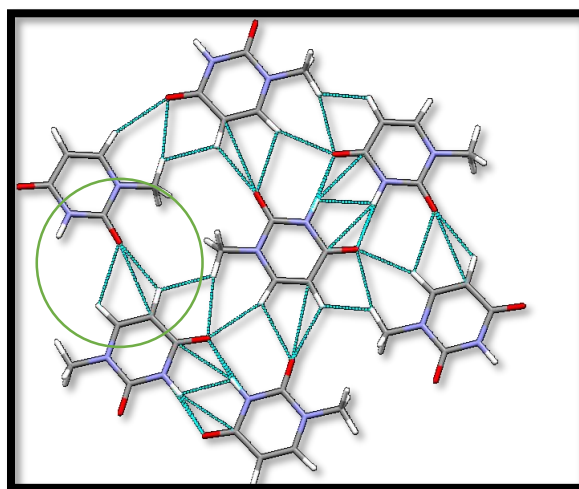


Figura 4.51. Mínimo global POLTEV0 con simetría $P2_{1/c}$, se precia la interacción C-H...O.

4. 11 Cálculos de MM con cambios en los potenciales para el cristal 1-MT.

Recordando los objetivos de este trabajo, con los cálculos y el análisis de resultados de pares de moléculas en las diferentes posiciones ya mencionadas, se procedió a realizar nuevamente cálculos de mecánica molecular al cristal de 1-metil-timina.

Los cambios que se realizaron en la interacción C-H...O utilizados en cálculos AMBER se muestran en la tabla siguiente, así como los resultados y mediciones hechas en los respectivos mínimos.

4.11.1 Cambios en el potencial AMBER

Resultados AMBER para el cristal 1-Metil-Timina												
RESULTADOS AMBER (CAMBIO 1)												
CAMBIO EN INTERACCIÓN C-H...O (H' O')												
R ₀ = 2.10000 ε = -1.00000												
	θ	D	E _T (kcal/mol)	E _e (kcal/mol)	O2...N3 (Å)	H3...O2 (Å)	C6...O4 (Å)	H6...O4 (Å)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	β
11664	13.35	1.479	-35.245	-14.99	2.810	1.828	3.028	1.987	3.845	15.699	10.449	93.68
11254	11.26	1.438	-34.936	-16.081	2.809	1.822	2.962	1.931	7.266	11.830	7.530	90.78
01563	12.67	1.398	-34.516	-16.288	2.811	1.827	2.994	1.929	7.753	12.023	7.178	84.3
	θ	D	E _T	E _c	O4...N3	H3...O4	C6...O2	H6...O2	a	b	c	β
12470	20.77	1.404	-33.474	-14.613	2.865	1.908	2.995	1.911	7.309	12.217	7.432	87.45
01283	17.4	1.415	-33.515	-14.99	2.84	1.87	2.973	1.908	7.061	12.347	7.544	90.7
00030	18.0	1.376	-33.124	-14.855	2.815	1.847	3.016	1.945	7.015	12.413	7.768	90.68
RESULTADOS AMBER (CAMBIO 2)												
CAMBIO EN INTERACCIÓN C-H...O (H'..... O')												
R ₀ = 2.17000 ε = -1.00000												
	θ	D	E _T	E _c	O2...N3	H3...O2	C6...O4	H6...O4	a	b	c	β
02882	13.09	1.466	-35.110	-14.585	2.815	1.834	3.086	2.050	3.85	15.68	10.51	86.76
	θ	D	E _T	E _c	O4...N3	H3...O4	C6...O2	H6...O2	a	b	c	β
11396	20.55	1.403	-33.023	-14.365	2.828	1.87	3.034	1.966	7.34	12.16	7.43	93.38
08759	18.73	1.416	-32.910	-14.434	2.86	1.895	3.036	1.951	7.253	12.30	7.37	87.93
07170	21.99	1.379	-32.450	-14.139	2.86	1.911	3.039	1.956	7.32	12.17	7.57	92.24
00648	17.32	1.373	-32.306	-14.670	2.821	1.851	3.054	2.022	7.070	12.683	7.565	92.47

Tabla 4.21. Resultados de los cálculos para el cristal 1-METIL-TIMINA. tomando en cuenta cambios en su enlace C-H...O.

En la tabla también se tienen los respectivos valores para el radio de equilibrio entre Hidrógeno y Oxígeno, así como para la energía de equilibrio.

Con dicha modificación se obtuvo un valor de energía más profundo con AMBER1 (A1), la diferencia entre los mínimos global A0 y A1 es de 3.5 kcal/mol, pero sin una favorable interacción HB.

4. 11.2 Cambios al Potencial POLTEV en la interacción C-H...O

RESULTADOS POLTEV PARA EL CRISTAL 1-METIL TIMINA							
		SEGUNDO CAMBIO P2			PRIMER CAMBIO P1		
	Expe.	MIN 03704	MIN 11253	MIN 04001	MIN 0385	MIN 07572	MIN 08897
a(Å)	7.34	3.83	7.07	7.33	5.21	7.28	7.15
b(Å)	12.09	15.15	12.18	12.29	12.08	12.04	12.25
c(Å)	7.60	10.77	7.58	7.43	10.16	7.46	7.53
β	89.93	93.21	90.03	86.82	80.06	91.66	88.97
D	X	1.49	1.42	1.39	1.477	1.421	1.41
E _t (kcal/mol)	X	-25.22	-24.12	-23.77	-24.60	-23.80	-22.70
E _e (kcal/mol)	X	-4.78	-5.08	-5.07	-4.98	-5.13	-4.71
E _{vdw} (kcal/mol)	X	-20.43	-19.04	-18.67	-19.62	-18.671	-17.99
N3...O4 (Å)	2.84	2.87	2.88	2.88	N3...O2 2.92	2.93	2.91
H3...O4(Å)	1.84	1.90	1.89	1.89	1.99	1.93	1.95
C6...O2(Å)	3.12	3.19	3.088	3.11	C6...O2 2.96	3.01	2.99
H6...O2(Å)	2.04	2.26	2.034	2.032	2.00	1.95	1.93
Θ (N3-O4-H3)	1.10	6.43	1.92	1.06	8.60	2.59	6.65
Φ (O2-C6-H6)	6.05	25.98	11.90	6.33	22.96	9.16	10.73
DM(Å)	7.51	6.17	7.35	7.24	6.50	7.39	7.13
Dm(Å)	3.71	4.69	3.74	3.78	4.40	3.56	4.28
X1(Å)	3.90	3.61	3.60	3.65	3.51	3.69	3.60
X2(Å)	4.46	4.12	4.59	4.47	4.31	4.47	4.64

Tabla 4.22. Resultados del cristal 1-METIL-TIMINA con cambios sobre el enlace C-H...O. utilizando nuevos valores para el radio de equilibrio entre H y O, así como también se realizaron cambios en su enlace por puentes de hidrógeno.

4.12 Resultados con cambios POLTEV (P4 y P5) para 1-Metil-Uracilo

Nuevamente se tiene una comparación de resultados entre ambas simetrías y con parámetros denotados como POLTEV4 y POLTEV5.

RESULTADOS CON POTENCIAL POLTEV (CAMBIO P4)											
	EXP.	MÍNIMO CON SIMETRÍA IBA2							MÍNIMOS CON SIMETRÍA P21C		
		XPCKP	T5NOP	T6	T7NOP	T3O1P	T3O2NP	00376NP	01534CP	00382	
a (Å)	13.213	13.22	12.89	13.16	13.0	13.24	12.99	13.29	3.84	6.2	
b (Å)	13.172	13.18	13.09	13.14	13.11	13.31	13.29	12.82	12.65	12.47	
c (Å)	6.163	6.18	6.41	6.27	6.41	6.26	6.40	6.45	10.81	6.97	
β	90	90	90	90	90	90	90	90	90.11	102.73	
D		1.556	1.548	1.546	1.533	1.518	1.516	1.523	1.592	1.590	
E _t kcal/mol)		-24.24	-24.58	-24.46	-24.48	-24.29	-24.34	-24.51	-25.26	-24.94	
E _e kcal/mol)		-5.83	-5.78	-5.76	-5.75	-5.67	-5.64	-5.71	-5.77	-5.55	
E _{vdw} kcal/mol)		-18.41	-18.8	-18.70	-18.72	-18.62	-18.69	-18.80	-19.49	-19.38	
N3...O4 (Å)	2.806	2.804	2.82	2.82	2.82	2.81	2.82	2.83	2.82	2.81	
H3...O4 (Å)	1.764	1.805	1.82	1.82	1.82	1.81	1.83	1.83	1.84	1.83	
C5...O2 (Å)	3.212	3.20	3.12	3.17	3.16	3.29	3.26	3.22	3.12	3.49	3.18
H5...O2 (Å)	2.593	2.58	2.47	2.54	2.54	2.67	2.64	2.57	2.42	3.24	2.59
C6...O2 (Å)	3.101	3.09	3.05	3.08	3.07	3.16	3.16	3.15	3.16	3.06	3.33
H6...O2 (Å)	2.359	2.35	2.35	2.36	2.35	2.40	2.41	2.44	2.54	2.34	2.93
ÁNGULOS DE ENLACE											
Θ (N3-O4-H3)	0.24	1.45	1.76	1.37	2.06	2.41	2.11	1.99	5.70	5.69	
Φ (O2-C5-H5)	46.71	46.86	45.3	46.24	46.5	47.19	46.6	44.93	41.56	67.8	59.43
Φ (O2-C6-H6)	39.15	39.38	41.6	40.49	40.49	38.48	39.4	41.12	46.57	40.41	48.47

Tabla 4.23 Resultados de cálculos POLTEV4, análisis de distancia, ángulos y energía.

4.13 Cálculos P4 y P5 con capares de moléculas

Durante el análisis se realizaron cálculos de interacciones entre pares de moléculas que aportaran información importante a nuestro estudio.

Entre estos se tiene el cálculo de todas las posibilidades de interacciones entre pares de moléculas del mismo plano, como se muestra a continuación:

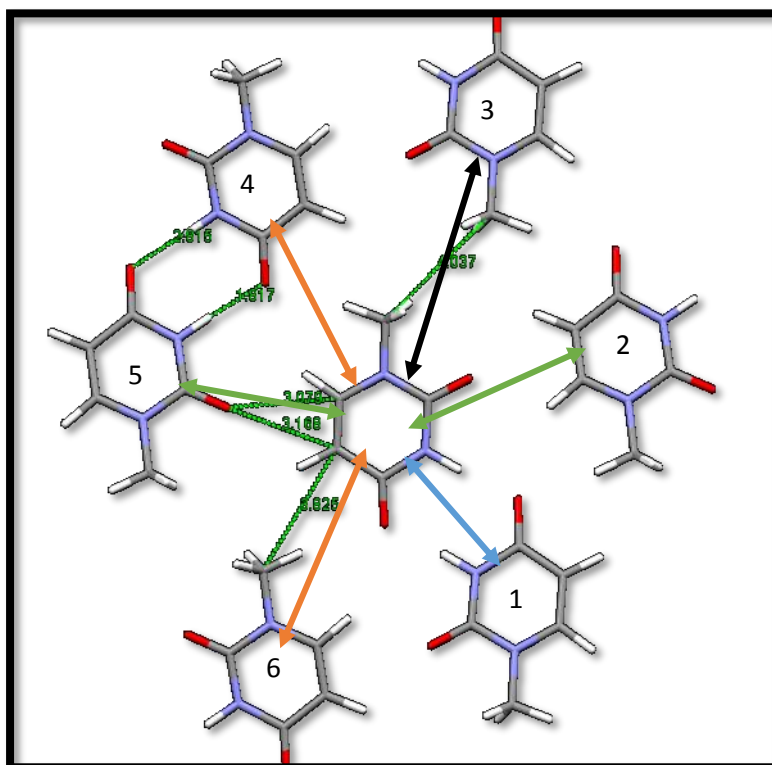


Figura 4.52. Se muestran 4 diferentes interacciones entre moléculas vecinas del mismo plano (mínimo T6 en tabla 4.24).

El total de pares en interacción entre vecinas del mismo plano son 6 pares, por lo que en la siguiente tabla se muestran los resultados de los cálculos single point (SP) y cálculos de mínimo (para primeras vecinas).

Cálculos con potencial POLTEV 5 (primaras vecinas)								
PARES DE POLTEV5	celda	*N	1		2		1	2
	a,b,c,		H B		C-H...O		CH ₃ -CH ₃	C ₅ H-CH ₃
MU01	EXP	SP D1 D 2	2.806	1.764	3.101 3.212	2.359 2.593	4.195	3.738
	13.213	MIN						
	13.172	E _T						
	6.163	E _e						
MÍNIMO 01534- P21C HB CON O4		SP D1 D2	2.80	1.811	3.156 3.202	2.438 2.570	3.70	3.839
	3.87	MIN	2.811	1.811	3.069	1.983	3.805	(ST)
	12.68	E _T	-10.409 -11.064		-2.465 -4.046		-1.846 -3.250	-3.311 -9.102
	10.87	E _e	-3.575 -4.070		-1.146 -2.008		-0.686 -1.429	-1.966 -2.377
GLOBAL T7 IBA2 HB CON O4		SP	2.798	1.800	3.240 3.160	2.594 2.436	3.982	3.774
	12.93	MIN	2.811	1.813		1.991 3.076	3.809	ST
	13.30	E _T	-10.506 -11.069		-2.639 -4.164		-1.596 -3.249	-3.010 -8.170
	6.45	E _e	-3.590 -4.072		-1.281 -1.996		-0.587 -1.428	-1.880 -1.855
T6 IBA2 HB CON O4		SP D1 D 2	2.784	1.786	3.270 3.170	2.636 2.433	4.062	3.828
	13.116	MIN	2.812	1.813		1.986 3.075	3.809	ST
	13.327	E _T	-10.534 -11.075		-2.676 -4.205		-1.460 -3.251	-2.917 -8.168
	6.343	E _e	-3.735 -4.080		-1.293 -2.003		-0.543 -1.431	-1.908 -1.856
GLOBAL P21C 00939 HB CON O2		SP	2.822	1.832	O4...H6 O4...C6	1.936 3.016	4.056	3.469
	4.96	MIN	2.827	1.836	NO	NO	3.806	NO
	11.15	E _T	-9.889 -10.280		-4.256 -9.102		-0.065 -3.251	-3.903 -4.987
	9.84	E _e	-2.820 -3.055		-2.825 -2.377		0.637 -1.429	-1.642 -1.838

Tabla 4.24 Resultados de cálculos para las 4 interacciones con pares de moléculas de 1-Metil Uracilo. Se emplearon los parámetros utilizados en los cálculos POLTEV 5. Con D1 las distancias en SP y D2 las distancias en el mínimo.

Las energías mostradas en la tabla 4.24 corresponden a la energía single point (SP) y a la energía del mínimo (MIN)

Un estudio más, fue el cuantificar la aportación energética de las moléculas consideradas como segundas vecinas. En un sistema de 7 moléculas como el de la figura 4.48 fue empleado para la selección de pares de moléculas que consideramos segundas vecinas.

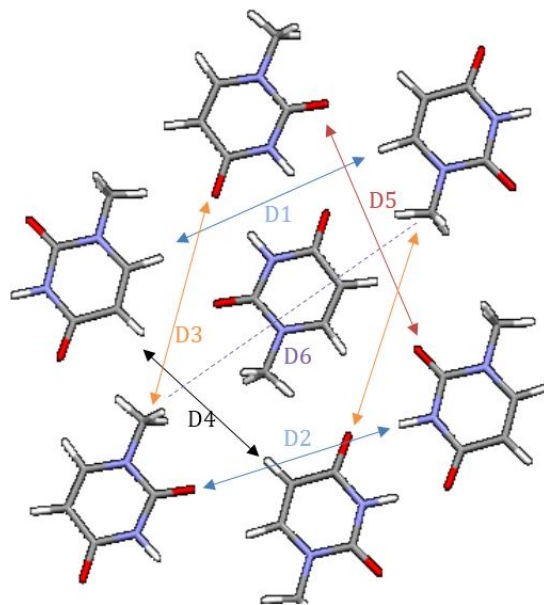


Figura 4.53. Combinaciones con pares de moléculas (segundas vecinas).

Los cálculos realizados con MM utilizando las respectivas combinaciones de moléculas como se muestra en la figura 4.53 se tienen a continuación:

Cálculos de MM para pares de 1-MU (segundas vecinas)									
PARES DE P4	a,b,c,		H6-H6	O2-O2	C1-O4	H3-O2	H5-H5	C1-C1	Suma
	celda		D1	D5	D3	D2	D4	D6	
MU01	13.21	D	7.975	8.524	7.722	7.062	5.851	11.433	6
	13.17	Et	0.235	0.038	-0.196	0.038	-0.336	0.052	-0.169
	6.16	Ee	0.251	0.068	-0.177	0.068	-0.299	0.057	-0.032
Mas Prox de cristal Iba2	13.16	D	7.973	8.417	7.718	7.044	5.861	11.402	
	13.14	Et	0.230	0.037	-0.204	0.037	-0.332	0.055	-0.177
	6.27	Ee	0.246	0.069	-0.185	0.069	-0.295	0.060	-0.036
Global Iba2	12.89	D	7.813	8.288	7.521	6.964	5.795	11.154	
	13.09	Et	0.234	0.034	-0.217	0.034	-0.334	0.057	-0.192
	6.41	Ee	0.251	0.068	-0.195	0.068	-0.295	0.062	-0.041
Global P21/c	3.84	D	7.872	8.190	7.244	6.909	6.048	10.859	
	12.65	Et	0.210	0.029	-0.247	0.029	-0.322	0.058	-0.243
	10.81	Ee	0.226	0.064	-0.221	0.064	-0.289	0.064	-0.092

Tabla 4.25 Energías de interacción y distancias inter-atómicas para las moléculas próximas en el plano (Pares de P4).

Estos resultados mostraron que la mayor a portación energética debido a las interacciones existentes en los cristales, son de los pares mostrados en la figura 4.52.

Por lo que el estudiar interacciones entre pares de moléculas que no se encuentran en el mismo plano, formó parte del análisis necesario para la comprensión global de las interacciones entre moléculas vecinas. Este estudio permitió conocer la contribución energética a la energía total del sistema.

A continuación, se muestran otros arreglos utilizados para nuestro fin, pero ahora empleando moléculas de 1-Metil Timina:

1. Dos columnas de moléculas, cada una de ellas está formada por 3 moléculas. Ambas columnas interactúan por enlaces de Hidrogeno como se muestra en la siguiente figura:

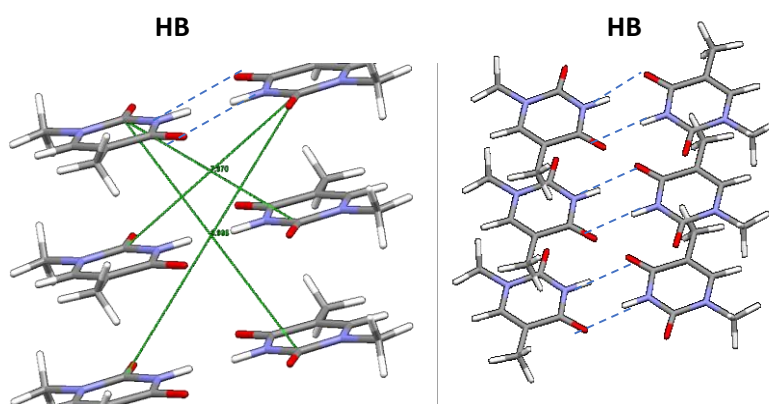


Figura 4.54. Interacciones entre moléculas de planos diferentes. Moléculas del mínimo global 04174 de cálculos P4.

2. Dos columnas de moléculas, se tiene que la interacción es a través de dos enlaces de hidrogeno y un enlace entre los átomos del grupo Metil, como se muestra a continuación:

Las interacciones presentes entre dos columnas de moléculas en el cristal experimental corresponden a las mostradas en la siguiente figura. Pues el mínimo 13227 reportó una geometría favorable y semejante a la del cristal experimental (cálculos POLTEV 4).

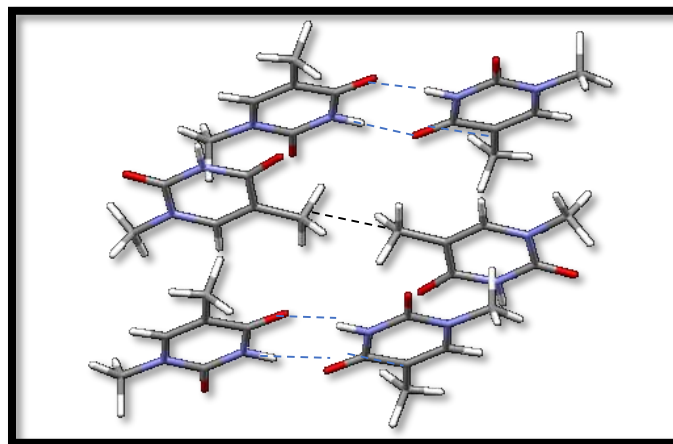


Figura 4.55. Arreglo de dos columnas de moléculas del mínimo local 13227-P4.

3. Una situación más, es tener tres interacciones CH...O, cabe destacar que el mínimo Global (04174P4) y el mínimo más cercano al experimental (13227P4) cuentan con estas interacciones en dicho arreglo de dos columnas de moléculas. El arreglo es el que se muestra a continuación:

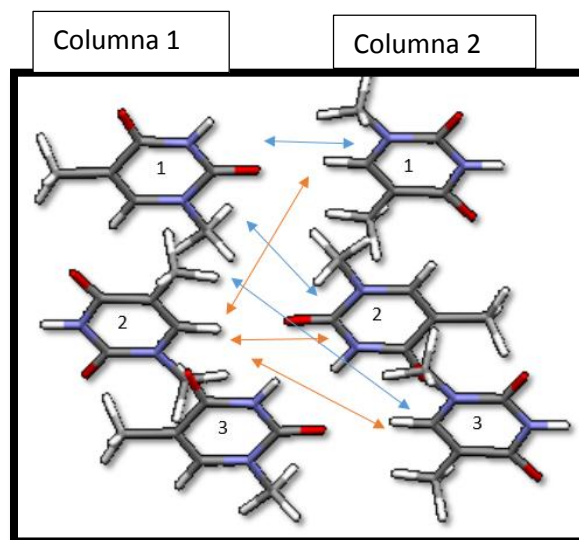


Figura 4.56. Se muestra la enumeración para las moléculas que forman cada una de las columnas. Las líneas indican la combinación de pares utilizados para los cálculos.

Los siguientes resultados mostrados en las tablas 4.25 y 4.26 corresponden al mínimo global ((04174P4), mínimo (13227P4) y al cristal experimental.

Una vez identificadas las posibles interacciones se procedió a los cálculos de los pares de moléculas, estos se realizaron con valores correspondientes a los potenciales POLTEV 4.

Se realizó cálculo single point para cada par, con el fin de conocer la aportación de energía de dichas interacciones.

	E_T (kcal/molécula)	E_e (kcal/molécula)
pares de global(04174p4)		
par en CH...O	-3.465	-1.429
par en HB	-11.496	-3.466
par en ST	-3.725	1.717
pares del mínimo 13227		
par en CH...O	-3.641	-1.767
par en HB	-12.127	-3.841
par en ST	-4.055	0.819
pares del cristal experimental		
par en CH...O	-3.723	-1.770
par en HB	-12.115	-3.657
par en ST	-4.144	0.783

Tabla 4.26. Calculo con Pares de moléculas en enlace C-H...O, enlace de Hidrogeno (HB) y pares en apilamiento (ST).

Pares de 13227p4	CHO		HB Y MHB		MM	
	E_T (kcal/molécula)	E_e (kcal/molécula)	E_T (kcal/molécula)	E_e (kcal/molécula)	E_T (kcal/molécula)	E_e (kcal/molécula)
DIAGONAL ES						
1,2	-2.317	-0.965	-1.485	-0.200	-1.609	-0.152
1,3	-0.013	0.030	-0.374	-0.136	-0.229	-0.006
2,1	-0.050	0.149	-0.310	-0.112	-0.338	-0.203
3,1	-0.156	-0.054	0.033	0.065	-0.136	-0.121
Pares de EXP.						
DIAGONAL ES	E_T	E_e	E_T	E_e	E_T	E_e
1,2	-2.259	-0.922	-0.300	-0.110	-1.392	-0.272
1,3	-0.017	0.024	0.012	0.044	-0.251	-0.048
2,1	-0.002	0.192	-1.334	-0.157	-0.282	-0.165
3,1	-0.151	-0.046	-0.344	-0.116	-0.121	-0.107

Tabla 4.27. Cálculos para el sistema de 6 moléculas, para poder cuantificar la contribución energética de moléculas vecinas en diagonal. Las combinaciones de los pares corresponden a las indicadas en las figuras (4.54, 4.55 y 4.56)

Nota: Los pares fueron combinados tomando en cuenta una molécula de la columna 1 y de la respectiva columna 2, como indican las flechas en las imágenes.

4. Otro arreglo de moléculas utilizado en la búsqueda de conocer las contribuciones energéticas entre moléculas vecinas es el mostrado a continuación. Se tomó un sistema de 8 moléculas cuya situación planteada es como se indica en la figura 4.57.

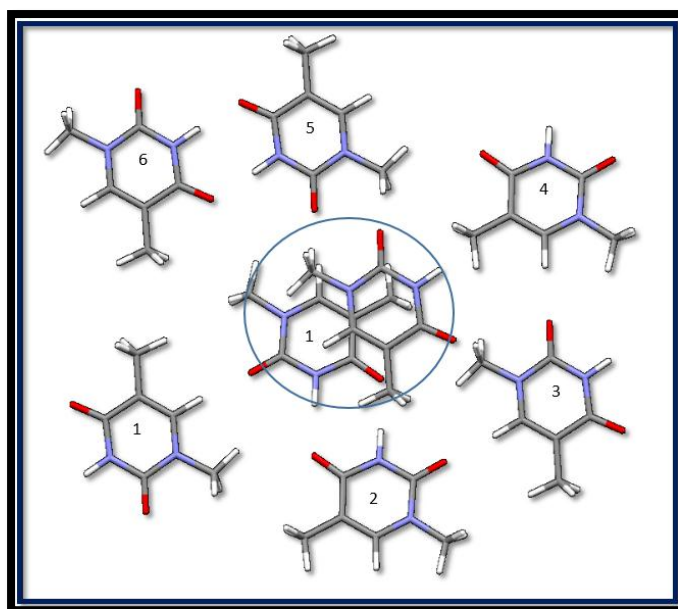


Figura 4.57 Arreglo geométrico formado por 7 moléculas de un mismo plano y una del plano vecino, los pares que se forman son enumerados como se indica en la imagen. Este arreglo fue realizado a partir de la geometría del cristal experimental.

De los resultados POLTEV4, se realizó el mismo cálculo y análisis para los mínimos global (04174), mínimo más próximo a experimental (13227) y a los pares del arreglo experimental. Los resultados para estos tres casos tomados en cuenta se desglosan en la siguiente tabla:

71a	Cálculo single point con POLTEV4 (P4)			
	ENERGÍA SP (kcal/molécula)	Par de EXP	Par de 13227	Par de 04174
1	E_T	-4.144	-4.055	-3.725
	E_e	0.783	0.819	1.717
2	E_T	-1.334	-0.310	-2.812
	E_e	-0.157	-0.112	-0.430
3	E_T	-1.390	-0.338	-0.420
	E_e	-0.271	-0.203	-0.259
4	E_T	-1.333	-0.310	-0.156
	E_e	-0.156	-0.112	-0.126
5	E_T	-2.260	-3.459	-0.311
	E_e	-0.922	-0.687	-0.160
6	E_T	-0.282	-1.610	-0.421
	E_e	-0.165	-0.153	-0.259
7	E_T	0.260	-0.050	-3.278
	E_e	0.358	0.149	-0.591

Tabla. 4.28 Reporte de las energías con pares de moléculas de la figura 4. 57. Nota: El arreglo mostrado en la figura 4.57 se le designara la etiqueta 7,1a y las energías están en unidades de kcal/molécula.

- Se utilizó una molécula diferente en el arreglo 7,1 como se aprecia en la siguiente imagen; esto permitió el análisis de la interacción entre moléculas más alejadas entre sí. La designación utilizada para esta nueva situación es 7,1b.

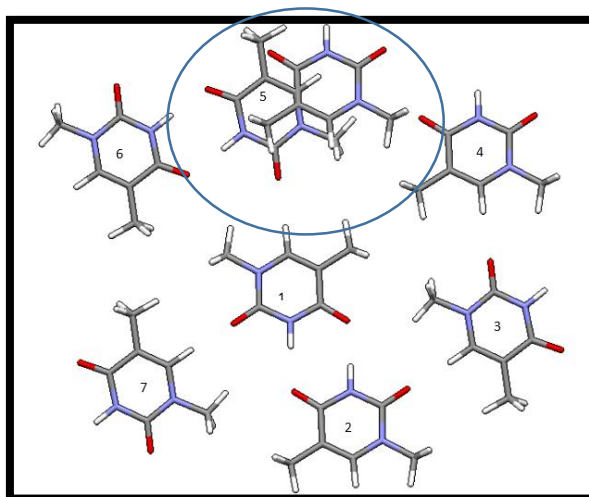


Figura 4.58. Arreglo realizado a partir del cristal experimental, análisis 7,1b de interacciones posibles que permitan conocer que tan fuerte es la interacción entre pares más alejados.

Cálculo single point con POLTEV4 (P4)				
71b	ENERGÍA SP (kcal/molécula)	EXP	13227	04174
1	E _T	-0.002	0.278	-3.278
	E _e	0.192	0.388	-0.591
2	E _T	-0.085	-0.083	0.066
	E _e	-0.075	-0.078	0.106
3	E _T	-0.014	0.040	-0.170
	E _e	0.021	0.049	-0.100
4	E _T	-1.392	-0.338	-0.421
	E _e	-0.272	-0.203	-0.259
5	E _T	-4.144	-4.055	-3.727
	E _e	0.783	0.819	1.716
6	E _T	-0.299	-1.484	-2.809
	E _e	-0.109	-0.200	-0.428
7	E _T	0.090	0.091	-0.157
	E _e	0.099	0.101	-0.099

Tabla. 4.29 Resultados de los cálculos single point con parámetros P4 y pares de moléculas que se muestran en el arreglo de la figura 4.58.

Los pares utilizados en los cálculos corresponden al cristal experimental, pares del mínimo más próximo y mínimo global de los cálculos P4. Los arreglos correspondientes a cada mínimo se muestran a continuación, pues se tratan de orientaciones diferentes.

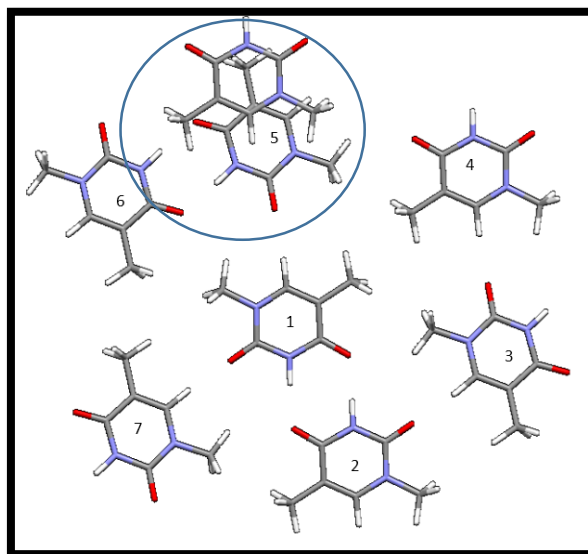


Figura 4.59. Imagen del mínimo 13227 arreglo de moléculas 7,1b.

La geometría de orientación de las moléculas del mínimo 13227 corresponde a las del cristal experimental (ver figura 4.58). Pero no se tiene dicha situación en comparación con las orientaciones en el mínimo global (ver figura 4.60).

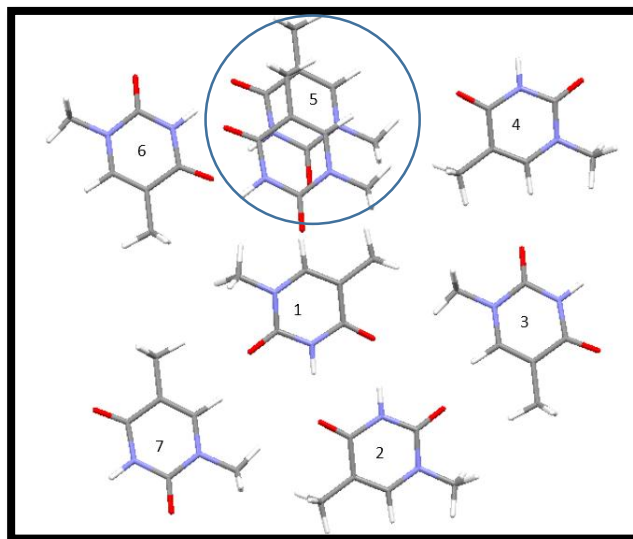


Figura 4.60. Arreglo de molécula 7,1b en el mínimo 04174 de los cálculos POLTEV4. Es apreciable la situación de interacción en posición apilada con moléculas paralelas.

Con el fin de comprender todas las posibles interacciones presentes en los cristales empleados se tuvo que realizar cada uno de los estudios, cálculos y análisis de resultados para las diferentes situaciones mostradas hasta ahora. En los cálculos con pares de moléculas siempre se trabajó con los de mínimos globales y con los pares de mínimos que reprodujeron las características de los cristales experimentales (1-Metil Timina y 1-Metil Uracilo).

4.14 Cálculos con pares de moléculas de 1-MU para selección de parámetros P6

Los pares fueron tomados de la secuencia de cálculos con potencial POLTEV4 y potencial POLTEV5. Esto nos permite hacer una comparación entre los valores de energía que cada versión del respectivo cambio genera en la interacción estudiada y se emplean nuevos valores de parámetros en la interacción C-H...O.

Se reportan las respectivas distancias medidas en los mínimos del estado cristalino y las energías corresponden al cálculo single point (SP).

Se realizó el análisis de las interacciones cuando el par de moléculas se encuentra en el mismo plano o cuando las moléculas tienen un desplazamiento mínimo en planos diferentes, pero sin perderse la interacción. Los resultados de este análisis se muestran a continuación:

PARES DE 1-METIL URACILO SIMETRÍA IBA2								
Pares de MU en PLANO (IBA2)	E_T (kcal/molécula)	E_e (kcal/molécula)	H5'...O'	H6'...O'	C5'...O'	C6'...O'	C5'...C'	C6'...C'
SP-GLOBALT5-P5	-3.138	-1.370	2.474	2.352	3.116	3.052	4.337	4.173
SP-GLOBALT5-P4	-2.935	-1.370	-----	-----	-----	-----	-----	-----
SP-GLOBALT5-P5-11	-3.120	-1.370	-----	-----	-----	-----	-----	-----
SP-GLOBALT5-P5-15	-2.959	-1.370	-----	-----	-----	-----	-----	-----
SP-T6-P5	-3.183	-1.359	2.539	2.357	3.168	3.079	4.393	4.202
SP-T6-P4	-2.960	-1.359	-----	-----	-----	-----	-----	-----
SP-T6-P5-11	-3.175	-1.359	-----	-----	-----	-----	-----	-----
SP-T6-P5-15	-3.042	-1.359	-----	-----	-----	-----	-----	-----
SP- EXP-P5	-3.156	-1.288	2.592	2.359	3.212	3.099	4.438	4.210
SP- EXP-P4	-2.921	-1.288	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla 4.30 Comparación de energías Single Point (SP) entre pares de Moléculas 1-Metil - Uracilo, cálculos con parámetros P4 y P5 mas modificación en la interacción C-H...O.

PARES DE 1-METIL URACILO SIMETRÍA P21C								
MU-PLANOP21C	E_T (kcal/molécula)	E_e (kcal/molécula)	H5'...O'	H6'...O'	C5'...O'	C6'...O'	C5'...C'	C6'...C'
SP-GLOBAL 01534-p5	-3.005	-1.179	2.418	2.541	3.123	3.164	4.341	4.261
SP-GLOBAL 01534-p4	-2.772	-1.179	-----	----	-----	----		----
SP-GLOBAL 01534-p5-11	-3.003	-1.179	-----	----	-----	----		----
SP-GLOBAL 01534-p5-14	-2.947	-1.179	-----	----	-----	----		----
SP-GLOBAL 01534-p5-15	-2.887	-1.179	-----	----	-----	----		----

Tabla 4.31 Comparación de energías entre pares de Moléculas 1-Metil - Uracilo simetría p21c pares con interacción en plano. Interacción C-H...O.

Nota: al tratarse de cálculos single Point las distancia medidas en el sistema son iguales después del cálculo, pues la importancia de los cálculos es que permite conocer la variación de la energía dependiendo del cambio realizado en el potencial.

PARES DE 1-METIL URACILO SIMETRÍA P21C							
MU-No PLANOP21C	E _T (kcal/mo lécula)	E _e (kcal/mo lécula)	H5'...O '	H6'...O '	C5'...O'	C6'...O'	C5'...C' C6'...C
SP-GLOBAL 01534-p5	-2.868	-0.474	3.306	2.908	3.257	3.035	3.870 3.554
SP-GLOBAL 01534-p4	-2.672	-0.474	----	----	----	----	-----
SP-GLOBAL 01534-p5-11	-2.867	-0.474	----	----	----	----	-----
SP-GLOBAL 01534-p5-14	-2.806	-0.474	----	----	----	----	-----
SP-GLOBAL 01534-p5-15	-2.740	-0.474	----	----	----	----	-----

Tabla 4.32. Comparación de energías por medio de los diferentes cambios indicados P4 o P5, para pares C-H...O no en plano.

PARES DE 1-METIL TIMINA SIMETRÍA P21C					
PARES DE MT-EN PLANO	E _T (kcal/molécula)	E _e (kcal/molécula)	H'...O'	C'...O'	C'...C'
SP-04174 GLOBAL-p5	-3.679	-1.429	2.229	3.179	4.365
SP-04174 GLOBAL-p4	-3.465	-1.429			
SP-04174 GLOBAL-p5- p11	-3.693	-1.429			
SP-04174 GLOBAL-p5- 14	-3.672	-1.429			
SP-04174 GLOBAL-p5- 15	-3.650	-1.429			
SP-13227-p5	-3.779	-1.767	2.025	3.091	4.305
SP-13227-p4	-3.641	-1.767			
SP-13227-p5-11	-3.780	-1.767			
SP-13227-p5-15	-3.710	-1.767			

Tabla 4.33. comparación de energías por medio de los diferentes cambios indicados P4, P5 mas nuevos cambios (11,14,15). Los pares de moléculas del mínimo global 04174 y mínimo 13227 corresponden a cálculos POLTEV5.

Las propuestas con designación 11, 14 y 15 en la interacción C-H...O tuvieron como fin encontrar los parámetros para la propuesta POLTEV6. Cuyos resultados del mínimo global de POLTEV6 se encuentra en la tabla 4.40 que se encuentra al final de este capítulo. Hasta ahora se ha identificado la ruta para cambiar los parámetros de cada campo de fuerzas, se logrado un método que permita hacer arreglos de las estructuras calculadas y con ellos generar nuevos resultados y lograr obtener una estructura calculada como la experimental.

No se tienen aún los parámetros finales para cada campo de fuerzas, se tienen hasta ahora nuevas propuestas que deber ser usadas y esperar a ver los resultados de estas.

4.15 Parámetros finales correspondientes a este trabajo de tesis

Cambio P7	R_0	ϵ_0	A	B
H*...O'	1.72	-5.2	269.279952	3486.13906
N'...O'	3.67	-0.16	781.891269	955240.558
H'...O'	1.92	-0.6	60.1157982	1505.7955
C'...O'	3.69	-0.15	757.320044	955889.416
C'...C'	3.92	-0.06	435.409247	789921.718
C'...N'	3.85	-0.06	390.791963	636326.492
N'...N'	3.82	-0.06	372.873418	579310.774
C...C'	3.97	-0.05	391.510163	766401.04

Tabla 4.34 Valores de parámetros utilizados en la propuesta POLTEV 7

Cambio P8	R_0	ϵ_0	A	B
H*...O'	1.73	-5.2	278.811035	3737.28813
N'...O'	3.68	-0.16	794.761627	986946.944
H'...O'	1.95	-0.55	60.4784084	1662.56267
C'...O'	3.69	-0.15	757.320044	955889.416
C'...C'	3.95	-0.045	341.841734	649198.73
C'...N'	3.87	-0.05	335.94315	564289
N'...N'	3.82	-0.055	341.800633	531034.876
C...C'	3.96	-0.04	308.504215	594842.818

Tabla 4.35 Valores de parámetros utilizados en la propuesta POLTEV 8

En el momento que se logre refinar los parámetros adecuados para los cálculos con estos cristales biomoleculares (1-Metil-Timina y 1-Metil-Uracilo) se procederá a realizar la aplicación de éstos a un nuevo cristal. Por lo que dicho trabajo da la pauta a nuevos trabajos de investigación para las nuevas generaciones de estudiantes en esta tarea de lograr mejores parámetros que describan las interacciones LJ.

4.15.1 Resultados de cálculos con potencial POLTEV 7 para pares de 1-Metil-Timina.

Cálculos con pares de moléculas a través del potencial POLTEV7								
	*N	1	2	1	2		SUMA1 + SUMA2 DE (7,1)	
	ENERGÍA (kcal/molécula)	H B (Å)	C-H...O (Å)	CH ₃ -CH ₃ (Å)	C ₅ H-CH ₃ (Å)	SUM1	SUMAT	SUMAT/2
GLOBAL DE P7	E _T	-11.287	-3.505	-0.633	-2.478	-23.886	-47.906	-23.953
	E _e	-3.463	-1.494	-0.279	-1.211	-9.152	-9.184	-4.592
PROX A EXP DE P7	E _T	-11.708	-3.803	-1.200	-2.453	-25.42	-48.484	-24.242
	E _e	-3.643	-1.918	-0.365	-1.267	-10.378	-11.148	-5.574

Tabla 4.36 Comparación de energía obtenida en calculo single Point con pares de moléculas 1-MT. Los parámetros utilizados en la propuesta son POLTEV 7

Resultados de cálculos con pares de moléculas con parámetros POLTEV7				
Resultados 7,1a CON P7	E _T (kcal/molécula)	E _e (kcal/molécula)	E _T (kcal/molécula)	E _e (kcal/molécula)
	GLOBAL P7		PROX A EXP P7	
Sp-1	-2.973	-0.389	-0.303	-0.095
Sp-2	-0.444	-0.261	-0.371	-0.227
Sp-3	-0.163	-0.128	-0.303	-0.095
Sp-4	-0.351	-0.175	-4.271	-0.714
Sp-5	-0.443	-0.260	-1.915	-0.230
Sp-6	-3.198	-0.517	-0.110	0.112
SP-ST	-4.438	1.714	-4.259	0.864
Suma	-12.01	-0.016	-11.532	-0.385

Tabla 4.37. Valores de energía SP de cálculos con pares de moléculas (1-Metil-Timina)

4. 16 Resultados POLTEV para cálculos con 1-Metil -Timina potenciales P8

CÁLCULOS CON PARES DE MOLÉCULAS 1-MT (PARÁMETROS POLTEV 8)								
P8	*N	1	2	1	2		Suma1 + 2suma de (7,1a)	
	SP	H B	C-H...O	CH ₃ - CH ₃	O4-CH3	Sum1	SUMAT	Sumat/ 2
Global 03634 E_t = -25.94	E _T (Kcal/molécula)	-11.279	-3.416	-0.603	-2.431	-23.576	-46.426	-23.213
	E _e (Kcal/molécula)	-3.403	-1.469	-0.274	-1.208	-9.031	-9.075	-4.5375
Prox a exp 00512 E_t = -25.71	E _T	-11.517	-3.696	-1.143	-2.467	-24.986	-49.178	-24.589
	E _e	-3.539	-1.832	-0.360	-1.251	-10.065	-11.503	-5.7515
Prox a exp 00610 E_t = -25.27	E _T	-11.616	-3.748	-1.202	-2.446	-25.206	-47.762	-23.881
	E _e	-3.599	-1.884	-0.361	-1.254	-10.236	-11.41	-5.705
Experimental	E _T	-11.686	-3.852	-1.143	-2.280	-25.093	-46.965	-23.482
	E _e	-3.666	-1.770	-0.336	-1.098	-9.738	-10.804	-5.402

Tabla 4.38. Comparación de energías entre pares de mínimos diferentes en cristal (cálculos en cristal POLTEV8)

Resultados 7,1a CON P8	E _T (Kcal/molécula)	E _e (Kcal/molécula)	E _T (Kcal/molécula)	E _e (Kcal/molécula)	E _T (Kcal/molécula)	E _e (Kcal/molécula)	E _T (Kcal/molécula)	E _e (Kcal/molécula)
	Global		Prox a exp 00512		Prox a exp 00610		Pares de experimental	
Sp-1	-2.888	-0.387	-1.734	-0.171	-1.352	-0.174	-1.388	-0.157
Sp-2	-0.429	-0.255	-2.156	-0.104	-1.682	-0.292	-1.514	-0.272
Sp-3	-0.157	-0.125	-1.734	-0.172	-1.352	-0.175	-1.388	-0.157
Sp-4	-0.339	-0.175	-2.504	-1.057	-2.704	-1.042	-2.400	-0.922
Sp-5	-0.430	-0.256	-0.305	-0.205	-0.386	-0.221	-0.292	-0.165
Sp-6	-3.082	-0.512	0.278	0.370	0.253	0.366	0.260	0.358
SP-ST	-4.100	1.688	-3.941	0.620	-4.055	0.951	-4.214	0.782
Suma	-11.425	-0.022	-12.096	-0.719	-11.278	-0.587	-10.936	-0.533

Tabla 4.39. Energía SP de cálculos con pares de moléculas 1-MT (pare de cristal POLTEV 8). Las interacción son entre las moléculas del arreglo 7,1a.

La comparación de energías entre pares de moléculas permitió conocer la suma total de energía debida a la contribución de cada par estudiado. Y de esta manera hacer una comparación entre la energía total del mínimo en cristal y la energía total obtenida por la suma de las contribuciones debida a los pares de moléculas.

Las sumas de energías de los pares son tomando en cuenta los arreglos de moléculas (1-Metil Timina) como los mostrados en las figuras 4.48 y 4.53. En la última columna de la tabla 4.38 se tiene el valor de la energía debida a todas las interacciones presentes en el cristal molecular y tomando en cuenta las contribuciones entre moléculas que son vecinas más próximas (termino ya explicado).

Todo el trabajo realizado hasta el momento ha aportado información para la comprensión de la importancia que tiene cada interacción entre pares de moléculas y la importancia de trabajar con un sistema mínimo radica en que permite explicar el comportamiento de las interacciones dentro de un cristal; por el momento la diferencia de energía es considerable, pero este trabajo permite dar propuesta a nuevos proyectos para refinar los resultados.

Con lo analizado hasta el momento es un hecho demostrado que es necesario realizar modificaciones en los parámetros de los campos existentes para las interacciones entre átomos no enlazados.

En la siguiente tabla se reporta cada uno de los valores empleados en cada propuesta del cambio hecho al radio de equilibrio y al valor del pozo del potencial para las interacciones entre pares de átomos. Se reportan los resultados de los mínimos globales de cada ronda de cálculos POLTEV y se cuenta con los cálculos de Single Point (SP) para los pares en enlace de hidrógeno (HB) y en interacción C-H...O para cada respectivo cambio, los pares que corresponden a los mínimos globales indicados y al mínimo con geometría más favorable.

4. 17 Resumen de resultados POLTEV para cálculos con 1-Metil -Timina

Resultados de Mínimos Global con los respectivos cambios realizados en cada calculo POLTEV									
	P0	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
E_T (Gl)	-24.14	-24.60	-25.22	-24.61	-25.62	-27.22	-26.08	-26.87	25.94
Ecr-Egl	1.725	0.804	1.09	0.338	0.99	0.63	0.52	0.56	0.67/0.23
Dis/pl	0.64/ 0.13	0.89/0.16	0.615/0.096 6	0.476/0.31	0.57/0.095	0.36/0.14	0.39/0.08	0.39/0.1	0.36/0.22
R_0 (N'-O')	3.72	3.72	3.72	3.70	3.60	3.62	3.65	3.67	3.68
R_0 (O'-H*)	1.87	1.87	1.82	1.75	1.78	1.65	1.70	1.72	1.73
ϵ (N'-O')	-0.116	-0.116	-0.116	-0.116	-0.116	-0.17	-0.17	-0.16	-0.16
ϵ (O'-H*)	-3.40	-3.40	-4.00	-4.00	-4.20	-5.00	-5.00	-5.2	-5.2
N'...O'	2.91/2.92	2.92/2.93	2.87/2.88	2.83/2.84	2.80/2.81	2.80/2.79	2.822/2.83	2.826/2.83	2.838/2.841
O' -N' - H'	12.8/4.27	17.3/5.0	12.3/3.62	9.6/6.85	11.6/2.70	7.8/2.72	7.8/1.88	7.8/2.1	7.1/4.74
R_0 (C'-O')	3.58	3.58	3.58	3.56	3.64	3.67	3.67	3.67	3.69
R_0 (O'-H')	2.58	2.10	2.20	2.20	2.20	1.90	1.90	1.92	1.95
ϵ (C'-O')	-0.091	-0.091	-0.091	-0.091	-0.091	-0.15	-0.15	-0.15	-0.15
ϵ (O'-H')	-0.206	-0.50	-0.60	-0.50	-0.50	-0.60	-0.40	-0.6	-0.55
C'...O'	3.31/3.29	2.96/3.01	3.19/3.09	3.18/3.03	3.18/3.09	3.04/2.98	3.176/3.0	3.161/2.98	3.19/3.008
O'-C' - H'	26.7/11.9	23.0/9.16	26.0/11.9	24.8/18.96	24.2/9.8	1.80/8.16	21.3/7.8	21.5/8.2	21.3/13.98
Et HB	-8.95/-9.82	-8.28/-9.7	10.02/10.75	9.77/10.1	-11.5/-12.13	10.72/10.93	10.71/11.1	11.29/11.7	-11.28/-11.5
Ee HB	-2.64/-3.33	-1.69/-3.31	-3.05/-3.51	-3.44/-3.64	-3.47/-3.84	-3.83/-3.85	-3.48/-3.71	-3.46/-3.64	-3.403/-3.54
Et C-H.O	-2.93/-2.82	-4.45/-3.86	-3.54/-3.78	-3.46/-3.73	-3.465/-3.64	-3.94/-3.90	-3.36/-3.68	-3.505/-3.8	-3.416/-3.69
Ee C-H.O	-1.27 /-1.51	-2.43/-1.85	-1.39/-1.73	-1.42/-1.74	-1.429/-1.77	-1.84/-1.94	-1.48/-1.9	-1.49/-1.92	-1.469/-1.83
R_0 (C'-C')	3.90	3.9	3.9	3.88	3.9	3.82	3.95	3.92	3.95
R_0 (C'-N')	3.83	3.83	3.83	3.81	3.82	3.77	3.85	3.85	3.87
R_0 (N'-N')	3.76	3.76	3.76	3.74	3.74	3.74	3.82	3.82	3.82
ϵ (C'-C')	-0.057	-0.057	-0.057	-0.057	-0.057	-0.07	-0.056	-0.06	-0.045
ϵ (C'-N')	-0.063	-0.063	-0.063	-0.063	-0.063	-0.1	-0.06	-0.06	-0.05
ϵ (N'-N')	-0.071	-0.071	-0.071	-0.071	-0.071	-0.07	-0.06	-0.06	-0.055
R_0 (C _m C')	3.95096	3.95096	3.95096	3.95096	3.95096	3.95	3.95	3.97	3.96
ϵ (C _m -C')	-0.04154	-0.04154	-0.04154	-0.04154	-0.04154	-0.04154	-0.041	-0.05	-0.04
D	1.477/1.39	1.477/1.42	1.49/1.427	1.49/1.458	1.5/1.42	1.47/1.46	1.47/1.44	1.474/1.43	1.470/1.45

Tabla 4.40 Energía, Parámetros, distancias y valores de energía SP para los mínimos global en cristal y resultados (SP) para sus respectivos pares de moléculas en HB y C-H...O.

Con

- E_T (Gl)-- Energía del mínimo global
- Ecr-Egl--Diferencia de energía entre el mínimo global y el mínimo con geometría cercana a la experimental (prox a exp)
- Dis/pl --Distancia entre planos de las moléculas en enlace de hidrogeno

- O-N- H--Ángulo del enlace entre los respectivos átomos indicados (O-C- H)
- N...O--Distancia entre los átomos indicados (O...C)
- Et --Energía total para la interacción entre el par de moléculas, HB o C-H...O (global/prox a exp)
- Ee--Energía electrostática para el par de moléculas con interacción HB o C-H...O (global/prox a exp)
- R_0 --Distancia de equilibrio entre el par de átomos indicados
- ϵ -- valor de energía en equilibrio entre el par de átomos indicados
- D-- densidad en el mínimo (global/prox a exp)

Conclusiones

- En la búsqueda de mínimos globales y mínimos locales más profundos de energía para los cristales de 1-Metil-Timina y 1-Metil-Uracilo usando campos de fuerzas AMBER, CHARMM y POLTEV mostro que ninguno de estos campos publicados reproduce valores de celda unitaria y posiciones mutuales de moléculas como lo observado en los cristales experimentales, sobre todo el mínimo global presenta diferencias geométricas significativas.
- Se obtienen también mínimos locales de energía de estos cristales, que convergen a una geometría muy parecida a la del cristal experimental, pero, con valores de energía menos negativos que el mínimo global.
- El analisis de las estructuras cristalinas sobre las posiciones mutuales de moléculas bajo los diferentes campos de fuerza, muestran claramente las rutas para la proposición de cambios en los parámetros de los respectivos campos de fuerza empleados. El fin es obtener un mejor ajuste de parámetros a los resultados experimentales.
- Con el conocimiento de los puntos anteriores, se proponen y realizan cambios al potencial POLTEV, permitiendo estos obtener una mejora a la energía sobre el mínimo global. Se logró reducir la diferencia de energía entre el mínimo global y el mínimo local que representa las características generales del cristal experimental.
- El método DFT-D logra reproducir las características geométricas (la celda) del cristal experimental. En los resultados con cálculos previos de MM converge en una geometría semejante a la del cristal experimental.
- Se propone una ruta para la realización de cambios en los potenciales de interacción como aportación al estudio de cristales de bases nitrogenadas.
- Dicho estudio da pauta a un nuevo trabajo de investigación a través de nuevas propuestas para la realización de cálculos con los respectivos cristales empleados en este trabajo, que permitirá no solo modificaciones en el potencial POLTEV, sino en el potencial AMBER y CHARMM.

Bibliografía

1. A. Kwick, T. F. Koetzle, R. Thomas, Hydrogen bond studies. 89. A neutron diffraction study of hydrogen bonding in 1-methylthymine J. Chem. Phys., 61, 2711 (1974).
2. . R. K. McMullan and B. M. Craven, Crystal structure of 1-methyluracil from neutron diffraction at 15, 60 and 123 K. Acta Cryst. B45, 270 (1989).
3. J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, Development and Testing of a General AMBER Force Field, J. Comp. Chem., 25, 1157 (2004).
4. K. Vanommeslaeghe, A. D. MacKerell, Jr. CHARMM additive and polarizable force fields for biophysics and computer-aided drug design, Biochim. Biophys. Acta: General Subjects, 1850, 861 (2015).
5. V. I Poltev, A.S. Deryabina, E. González, T.I. Grokhlina, Interactions of nucleic acid bases. New parameters and new energy minima. Biophysics 47, 920 (2002).
6. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg; A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. The Journal of Chemical Physics 132, 154104 (2010).
7. Dzyabchenko A.V. From molecule to solid: the prediction of organic crystal structures. *Russ. J. Phys. Chem. A*, 2008. - **82**. - P. 1663–1671.
8. Dzyabchenko A. V., Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. **50**, 414 (1994).
9. <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/mercury/>
10. <http://www.castep.org/>
11. Stefan Grimme, Semiempirical GGA-Type Density Functional Constructed with a Long-Range Dispersion Correction, Vol. 27, No. 15 • Journal of Computational Chemistry.

12. Charles Kittel , Introducción a la física del estado sólido, 3^{ra} edición; 1-63.

13. Iran N. Levine, química cuántica, edición quinta; 466-479, 638-652.