



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

Simulación computacional de Quercetina en
ambiente hidratado

Tesis presentada al

Posgrado en Ciencias
(Física Aplicada)

como requisito parcial para la obtención del grado de

Doctora en Ciencias
(Física Aplicada)

por

Veranda Palacios Corte

asesorada por

Dra. Alexandra Deriabina
(FCFM-BUAP)

Dr. Eduardo González Jiménez
(FCFM-BUAP)

Enero 2020

Agradecimientos:

A todo el cuerpo académico de Biofísica y Mecánica estadística, por la ayuda y la convivencia todos estos años, en especial a Germán, Juan Carlos y Patty por la pequeña familia que creamos y que espero perdure para siempre.

A la Dra. Deriabina y al Dr. Eduardo por la generosidad académica, la motivación y por ser un ejemplo de calidad humana.

A los miembros del jurado, por todo el entusiasmo e incondicional apoyo.

A los amigos que siempre me acompañan y me quieren.

Agradecemos a VIEP por el apoyo mediante el proyecto 100517025-VIEP 2019, así como al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica.

1 Contenido

Capítulo 1. Antecedentes	7
Capítulo 2. Marco Teórico	15
2.1 Métodos <i>ab-initio</i>	15
2.1.1 Teoría de Born-Oppenheimer	15
2.1.2 Principio de exclusión de Pauli.....	18
2.1.3 Determinante de Slater	19
2.1.4 Aproximación de Hartree Fock	19
2.1.5 Teoría de perturbaciones de Moller-Plesset.....	23
2.1.6 Teoría del Funcional de la Densidad	25
2.2 Métodos de Mecánica Molecular	26
2.2.1 Campo de fuerzas AMBER	26
2.2.2 Campo de fuerzas GAFF	27
2.3 Momento Dipolar Molecular	27
2.3.1 Método de Mulliken	28
2.3.2 Métodos basados en el ajuste del potencial electrostático de la molécula	29
2.3.3 Método Merz-Singh-Kollman.....	30
Capítulo 3. Resultados.....	32
3.1 Notación y la elección de las configuraciones más favorables de la molécula de quercetina	32
Tabla 3.3a. Diferencias de energía (kcal/mol) que caracterizan a los grupos de rotación OH3, OH5 y OH7, correspondientes a los valores de energía de la Tabla 3.2a (“B-ring” en orientación anti).	38
Tabla 3.3b. Diferencias de energía (kcal/mol) que caracterizan a los grupos de rotación OH3, OH5 y OH7, correspondientes a los valores de energía de la Tabla 3.2b (“B-ring” en orientación <i>syn</i>).....	39
3.2 Comparación de perfiles de rotación del anillo B para configuraciones 000, 001 y 011. 45	
3.3 Perfiles de rotación de los grupos hidroxilo OH7 y OH4	47
3.4 Perfiles de rotación del anillo B para configuraciones 000 y 001 con solvente implícito 49	
3.5 Influencia del medio ambiente. Monohidratación en el anillo B de la molécula de quercetina	52

3.6	Influencia del medio ambiente. Evaluación de las posiciones de las moléculas de agua en cristales y calculados.....	56
3.7	Evaluación de momento dipolar de las configuraciones más favorable por diferentes métodos	60
3.8	Análisis de los orbitales naturales de enlace NBO: interacciones donor-aceptor en las interacciones con moléculas de agua.....	63
3.9	Elección de las posibles configuraciones de dímeros de quercetina.	66
3.10	Probables enlaces y los contactos cortos del dímero en complejo con IRE1-RNAsa..	78
	Conclusiones	82
	Referencias	84

Introducción.

Los flavonoides es un grupo de sustancias que consumimos regularmente y que han mostrado un gran beneficio a la salud con numerosas propiedades nutricionales y farmacéuticas [1,2]. Los estudios de los mecanismos de su acción han aumentado drásticamente en los últimos años. Entre los flavonoides la quercetina (Q) es la más abundante y sirve como molécula base para las investigaciones en el área de los flavonoides. Por esta razón la estudiamos a detalle en este trabajo en relación con su variedad conformacional, formación de complejo e interacción con el medio ambiente. Inicialmente la atención hacía quercetina fue respecto a sus propiedades antioxidantes [2,3], que son más pronunciadas que de otros flavonoides. Sin embargo, posteriormente se han encontrado efectos benéficos para la prevención de cataratas [4], actividad antiviral, efectos antiinflamatorios [5], protección cardiovascular [6] e incluso para algunas terapias contra el cáncer [7]. La creciente atención a los flavonoides, y a la quercetina en particular, debido a su gran importancia biológica y médica, los convierte en objetos de varios estudios experimentales y teóricos [8-21]. Los efectos relacionados a la protección cardiovascular y anticancerígena se deben no solo a la actividad antioxidante, sino a las interacciones de las moléculas de quercetina con proteínas y membranas. Este tipo de interacciones pueden ser estudiados con los métodos de mecánica molecular y química teórica. Sin embargo, al iniciar un estudio de este tipo, uno se encuentra con la particularidad de que, en los flavonoides, hay múltiples grupos hidroxilos, cuya orientación puede ser aleatoria y la posible rotación del anillo B. Con el cambio de las orientaciones de estos grupos se obtiene una fuerte redistribución de carga dentro de la molécula. En orden de escoger una o varias estructuras para un estudio teórico los investigadores tienen que pasar por la fase de caracterización de todas las estructuras posibles y de sus propiedades físicas. Por esta razón una parte de este trabajo fue dedicada al estudio detallado de todas las posibles configuraciones, del análisis de estas configuraciones respecto a su momento dipolar y la influencia de la presencia de las moléculas de agua sobre ellas. También se ha encontrado que en su interacción con las proteínas y polinucleótidos las moléculas de quercetina forman complejos: dímeros, cuyas estructuras de Rayos-X se reportan en el banco de datos PDBdatbank [6,7] sin embargo, las posiciones de los átomos de hidrógeno no se determinan por estos métodos. Debido a esto, sale otro problema extenso: como determinar las orientaciones de los grupos hidroxilos en los dímeros para el estudio posterior de interacciones con las macromoléculas. Este problema lo abordamos en la segunda parte de la tesis, tomando como base los momentos dipolares de las moléculas. Por último hacemos

ciertas conclusiones que serán importantes para futuras investigaciones dentro del CA de Biofísica y Mecánica Estadística.

Capítulo 1. Antecedentes

A principios de los años 90s del siglo pasado surgió un marcado interés en la dieta mediterránea, en los países donde se consume regularmente, se observó una disminución considerable de las enfermedades del corazón, así como la reducción de las enfermedades oncológicas junto con otros efectos benéficos interesantes. Muchos investigadores consideran que una parte sustancial de estos efectos se debe a la presencia de los compuestos poli-fenólicos, en especial de los flavonoides, dentro de las frutas, aceite de olivo y, en particular el vino tinto, que forman la parte esencial de la dieta mediterránea. Esto también se ve relacionado con la “paradoja francesa” en que a pesar del alto consumo de alimentos con grasas saturadas es baja la incidencia en enfermedades cardíacas respecto a países con menor consumo de estos.

¿Qué son los flavonoides? Son productos secundarios del metabolismo de las plantas, aún así no dejan de ser importantes, ya que participan no solo en la pigmentación de las plantas y en muchos casos determinan el color de las flores, sino también juegan un papel importante en la transmisión de señales dentro de las células, así como en los procesos genéticos y reproductivos de las plantas. Uno de los trabajos más importantes que realizan los flavonoides dentro de las plantas – es la protección contra los factores amenazantes del medio ambiente como son la luz ultravioleta, cambios bruscos de temperatura y las concentraciones de los metales pesados. También participan como parte de la defensa de las plantas contra las infecciones, los parásitos y hasta contra los insectos. Una de las principales acciones defensivas que realizan es contra los radicales libres y el estrés oxidativo, gracias a sus acciones antioxidantes.

El nombre de los flavonoides proviene del latín “flavus” que significa amarillo. Fueron descubiertos en 1930 por Sent György (ganador del premio Nobel en Medicina) cuando aisló una sustancia de la cascara del limón; la citrina la cual se hace presente en las arterias y en los vasos capilares, y se encarga de regular la permeabilidad de éstas.

La variedad de los flavonoides es enorme, hasta ahora se han descubierto más de ocho mil sustancias. En las plantas el 20% de todo el carbón que se absorbe durante la fotosíntesis se utiliza para la síntesis de los flavonoides. En los animales y humanos los flavonoides no se sintetizan, así que estos solo pueden llegar al organismo al ser consumidos en frutas o verduras. La pregunta de cómo influyen los flavonoides al organismo sigue abierta, en un principio se observó que tenían propiedades similares a la vitamina C, por esta razón se denominaron vitamina P (por permeabilidad) y también vitamina C2, sin embargo, el hecho de que fueran vitaminas no pudo ser confirmado. A diferencia de las vitaminas reconocidas como vitamina E o vitamina C, la ausencia de los flavonoides en la comida no lleva a un síndrome de su déficit. El interés hacia los flavonoides se debe no solo a las posibles

acciones favorables, sino también por la posibilidad de obtener de sus derivados, posibles medicamentos. Algunos de estos muestran mejor efectividad que los medicamentos conocidos, mientras que tienen mucho menos toxicidad y efectos secundarios. Todo esto lleva al aumento significativo de los trabajos de estudio de los flavonoides, con más de 5,000 publicaciones por año en los últimos 3 años (Figura 1.1). La mitad de estos se refiere al estudio de las actividades más notorias de los flavonoides: antioxidantes.

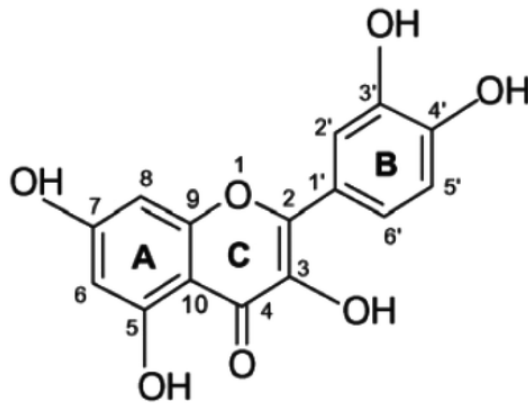


Figura 1.1: Estructura y numeración de los átomos de la molécula de Quercetina. Configuración anti, la configuración syn se obtiene al rotar el anillo B en 180°.

En su estructura los grupos hidroxilo asociados a: C3, C7, C5, C3' y C4', son los responsables de sus acciones biológicas, principalmente antioxidantes, sin embargo, la orientación de estos grupos no se puede determinar con exactitud por métodos experimentales, por lo cual en trabajos anteriores se realizó un estudio teórico para determinar las variaciones de la energía de la molécula con respecto a la orientación de estos grupos. La energía se calculó con el programa GAUSSIAN09, con el método de Hartree-Fock usando funciones base 6-31G(d,p).

Pero hay varios efectos que no se deben a las propiedades antioxidantes de los flavonoides, sino que se producen gracias a las interacciones directas de sus moléculas con las proteínas-reguladoras dentro de la célula. Por ejemplo, la acción antiinflamatoria y anticancerígena de los flavonoides está relacionada con su interacción con la proteína IRE1-RNAsa. En estudios experimentales [7] se muestran evidencias, que la presencia de la Quercetina (Q) activa dicha proteína y es responsable de la regulación del plegamiento de proteínas y el desencadenamiento de la acción autofaga en caso del funcionamiento anómalo de la célula, realizando esta acción más rápido que su ligando natural adenosina difosfato (ADP), y cuando ambas, Q y ADP están presentes, la activación se hace casi instantánea.

En la estructura de Rayos X del complejo IRE1-RNAsa+ADP+Q, se muestra la forma activa de IRE1-RNAsa como un dímero, el cual está unido y estabilizado por dos moléculas de Quercetina. El estudio de tales interacciones y del mecanismo de acción de Q solo se podrá entender estudiando este sistema grande a nivel molecular, para esto es necesario aplicar los métodos de biofísica molecular y biofísica computacional. Para las moléculas relativamente pequeñas (hasta 100 átomos) es posible aplicar los métodos basados en la teoría de la Física Cuántica, los que consideran explícitamente la naturaleza cuántica de los electrones y núcleos de los átomos. A partir de estos se pueden determinar las propiedades de reactividad de los flavonoides que relacionan la estructura con su actividad. Los cálculos cuánticos de las moléculas de los flavonoides separadas proporcionan los datos estructurales que se pueden utilizar para parametrizar los campos de fuerza de Mecánica Molecular. Estos son aplicables a los sistemas grandes con un número de los átomos que van de 103 hasta 104. Estos campos de fuerza refinados, especialmente para las moléculas de los flavonoides ya se utilizan en el estudio de la proteína IRE1-RNAsa con el dímero de quercetina.

La estructura base, común de los flavonoides son dos anillos bencénicos y un anillo de pirona, a los cuales se les pueden unir grupos hidroxilos (OH) o algún otro grupo funcional (azúcares entre otros). A pesar de existir reportes experimentales de estas moléculas, es difícil que en cristales se puedan determinar con exactitud la estructura detallada de los flavonoides, es decir, la orientación de su anillo B o bien las orientaciones de los grupos hidroxilos. Estas características nos son triviales, pues, aunque se pueden tener distintos isómeros de cada molécula (estructuras químicamente iguales) la energía de cada uno es distinta, y la energía es una característica muy importante para poder analizar la efectividad con que interactúan los compuestos dentro del organismo. Una de las características estructurales importantes, que no se describe correctamente dentro de los campos de fuerza de Mecánica Molecular existentes, son las barreras de potencial entre conformaciones con diferentes arreglos de grupos hidroxilo en las moléculas de flavonoides. Considerando este y otros efectos cuánticos se obtiene el campo de fuerzas idóneo para los flavonoides el cual se puede aplicar para la simulación de sus interacciones con las proteínas o membranas en las células.

Los flavonoides se clasifican a partir de sus variaciones estructurales.

Dentro del grupo de los flavonoides propiamente dicho, los más destacables por su interés farmacológico son las flavonas, flavonoles, flavanonas; Además, algunos isoflavonoides son importantes por su efecto estrogénico y el de los compuestos directamente relacionados con los flavonoides (compuestos que conservan el sistema C6-C3-C6 pero carecen del

oxígeno carbonilo en la posición 4) como son las antocianidinas, las catequinas y las leucoantocianidinas, destacan los antocianósido.

Flavonas

Las flavonas son compuestos derivados de la benzo- γ -piro- na. Algunas drogas cuyo efecto terapéutico está relacionado a su contenido en flavonas son la tila (*Tilia cordata*) y la pasiflora (*Passiflora incarnata*), que entre otros principios activos contienen hesperidina .

Las hojas del ginkgo (*Ginkgo biloba*) también contienen flavonas, además de otros flavonoides.

Flavanonas

Algunos de los compuestos del grupo de las flavanonas más importantes son el liquiritósido e isoliquiritósido, que se encuentran en las raíces y rizomas del regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), y los denominados citroflavonoides, que proceden del pericarpo de diversos cítricos (*Citrus* sp.) En general, los citroflavonoides son subproductos de la industria de zumos de frutas, empleándose en especialidades vasoprotectoras. Algunos de los citroflavonoides más significativos son el hesperósido, (hesperetín-7-hesperidósido), el neohesperidósido (hesperetín-7-neohesperidósido) y el naringósido (naringetín-7-neohesperidósido) Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) Además de liquiritósido e isoliquiritósido (flavanonas), contiene saponinas, cumarinas, aceite esencial, esteroides, glúcidos y vitaminas del grupo B.

Los flavonoides, junto a la glicirricina (saponina) de la raíz de regaliz, le confieren acción antiespasmódica, antiulcerosa, antiagregante plaquetaria y antiinflamatoria.

Isoflavonoides

Algunos isoflavonoides son considerados como fitoestrógenos, ya que han mostrado tener un efecto estrogénico débil (aunque relativamente selectivo sobre los receptores β -estrogénicos) actuando como agonistas estrogénicos; de manera que, cuando las concentraciones son lo suficientemente altas, pueden observarse niveles de bioactividad semejantes entre las isoflavonas y el estradiol. Por este motivo, el empleo de fitoestrógenos puede ser útil en el tratamiento de la sintomatología asociada al climaterio.

Antocianósidos

Los antocianósidos son heterósidos (también se denominan antocianinas) cuyos aglicones (antocianidinas o antocianidoles) derivan del ión flavilio (2-fenil benzopirilio). Son

pigmentos que confieren las coloraciones rojas, azules y violetas, a numerosas flores, frutos, hojas y semillas. Los antocianósidos, al igual que otros flavonoides, tienen acción vitamínica P, disminuyendo la fragilidad capilar y aumentando su resistencia, por lo que tienen un efecto beneficioso sobre el sistema vascular capilar y venoso.

Flavonoles

Los flavonoles se encuentran repartidos abundantemente en todos los alimentos de origen vegetal. Los más conocidos son Quercetina, kaempferol, miricetina y se presentan generalmente en forma de glicósidos. Al igual que las flavonas proporcionan un ligero color amarillo a los tejidos vegetales. Los flavonoles ayudan a la buena circulación, ayudando a prevenir enfermedades cardiovasculares, mantienen los vasos sanguíneos flexibles, y también ayudan a mantener una función cerebral sana al elevar el flujo sanguíneo a las áreas claves del cerebro.

Su consumo también puede tener beneficios de belleza, pues se ha visto que los flavonoles mejoran la apariencia de la piel al aumentar la hidratación, y ayudándola a defenderse contra el daño causado por rayos UV.

CRISTALES DE QUERCETINA

La estructura cristalográfica de la Quercetina fue obtenida por primera vez por el grupo de M. Rossi de Estados Unidos en 1985. Posteriormente el grupo de Guang-Zhu Jin obtuvo independientemente la estructura en 1989.

Las dos estructuras contienen dos moléculas de agua por una molécula de Quercetina (dihidratos de Quercetina), desde entonces no se ha obtenido una estructura de Quercetina pura sin agua, lo que indica que la presencia de las moléculas de agua es crucial para la estabilización del cristal, por lo que es muy importante considerar la estructura de Quercetina (y de los flavonoides de estructura parecida) con la interacción con moléculas de agua.

El primer grupo hace énfasis en la dificultad de obtener un cristal de suficiente calidad para utilizarlo en la difracción de Rayos X, obteniéndolo finalmente por método de evaporación de la solución de etanol con agua. En el experimento se utilizó radiación $Cu_{k\alpha}$ con la longitud de onda de 1.5418 Å.

Utilizando un método que ha permitido la localización de los hidrógenos (que normalmente es una tarea casi imposible en los estudios de Rayos X). Se reporta una configuración casi planar de la molécula de Q, con el ángulo de torsión del anillo B de 7°.

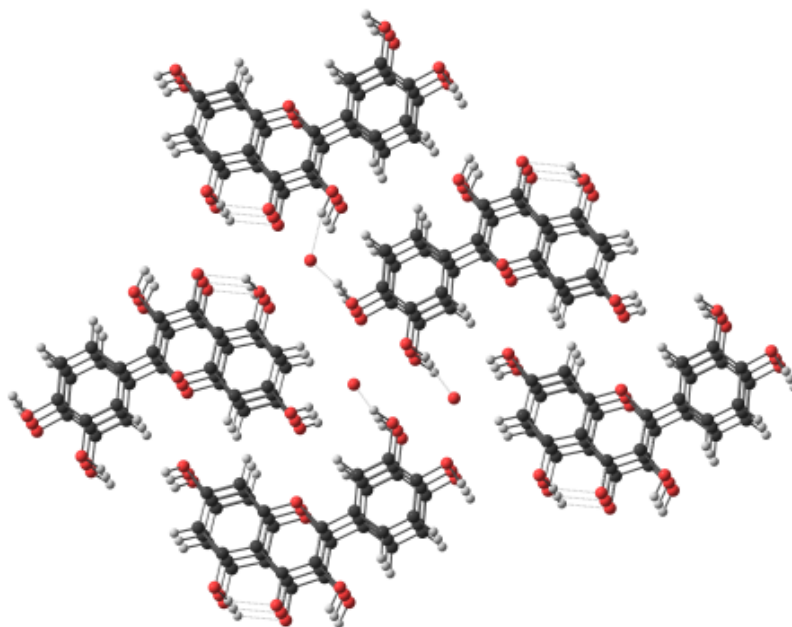


Figura 2.2;.Estructura obtenida por: Rossi,M., Rickles, L.F., Halpin W.A., The crystal and molecular structure of quercetin: A biologically active and naturally occurring flavonoid, Journal Article Bioorganic Chemistry 14(1) 55-69 (1985),

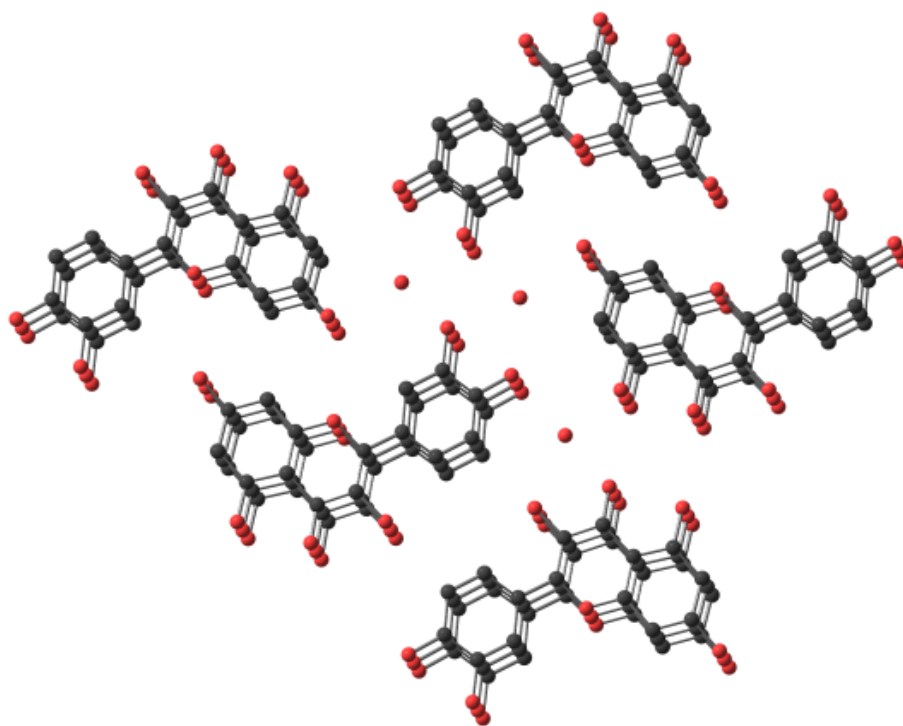


Figura 1.3;, Estructura obtenida por: Guang-Zhu Jin, Yuriko Yamagata and Ken-Ichi Tomita, Structure of Quercetin Dihydrate, Acta Cryst (1990). C46, 313-317

En la Quercetina monohidratada [29] ésta se encuentra en configuración *syn*, y forma enlaces tipo puente de hidrógeno en O4 así como en los grupos hidroxilo O3, O7, O3' y O4'.

O4 interacciona como aceptor con una molécula de agua y como donador con el grupo hidroxilo O3 de una Quercetina aledaña y coplanaria

O3 interacciona como donador con O4 de la misma molécula de Quercetina aledaña y coplanaria con la que interacciona O4 como donador.

O7 forma tres enlaces tipo puente de hidrógeno: como donador y aceptor con los grupos hidroxilos O3' y O4' de una molécula Quercetina aledaña y coplanaria, el tercer enlace es como aceptor con el grupo hidroxilo O4' de una Quercetina que se encuentra en un plano perpendicular.

O3' forma dos enlaces, uno como donador con una molécula de agua y el segundo como aceptor con el grupo hidroxilo O7 de una Quercetina aledaña y coplanaria.

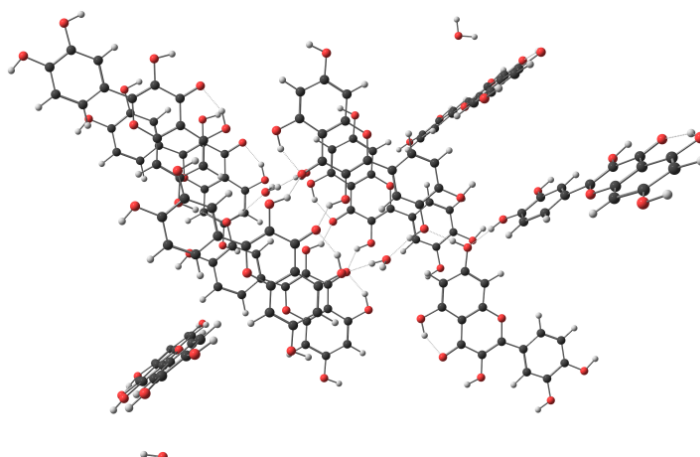


Fig. 1.4,; Estructura obtenida por: S. Domagala, P. Munshi, M. Ahmed, B. Guillot, and C. Jelsch, "Structural analysis and multipole modelling of quercetin monohydrate – a quantitative and comparative study," *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, vol. 67, no. 1, pp. 63–78, Feb. 2011. DOI: 10.1107/S0108768110041996

QUERCETINA Y EL ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

La síntesis de proteínas es un mecanismo complejo y minucioso que se realiza en gran parte en el retículo endoplásmico de la célula, en dicho proceso no solo la secuencia de aminoácidos es importante sino también que cada proteína sea doblada correctamente para adquirir la forma adecuada. Cuando se tiene una gran cantidad de proteínas desdobladas se presenta una situación denominada Estrés del Retículo Endoplásmico, cuando esto ocurre tres sensores moleculares se accionan y se presenta una situación denominada Estrés del Retículo Endoplásmico la cual desencadena un mecanismo llamado UPR (Unfolded Protein Response) cuya finalidad es detener la síntesis de nuevas proteínas e incrementar la producción de aquellas que se necesitan para plegar las que ya se sintetizaron; es decir, se detiene la producción y se agiliza el proceso de plegamiento. Si el UPR se mantiene por tiempo prolongado, éste mismo activará el mecanismo de apoptosis.

A medida que se estudiaba el estrés de RE y el mecanismo UPR, se descubrió que tres proteínas que se localizan en membrana del RE son sensores clave para comunicarse con el núcleo y así éste desencadenara mecanismos para ayudarlas a doblarse, por ejemplo, incrementar la actividad de un grupo de genes que se activan cuando aumenta la concentración de glucosa llamados GRP (Glucose Regulated Protein), ya que los productos de algunos de estos genes, están comprometidos en el doblaje de proteínas.

La primera de estas proteínas en ser identificada fue la IRE1, se descubrió que cuando las proteínas desdobladas se aglomeran en el RE ésta corta un segmento de RNAm que dirige la síntesis de la proteína llamada HAC. Otra encima luego reunía los extremos, produciendo un RNAm más corto pero una HAC más larga, esta acción ayudaba a reducir el RE ya que HAC es un factor de transcripción que activa los GRP y las HAC más largas son más eficientes para esta activación. Al mismo tiempo se identificó la proteína llamada PERK como otro sensor de estrés del RE, la cual es una enzima quinasa que agrega un grupo fosfato a una proteína llamada Eif2alfa, la cual normalmente ayuda a iniciar la traslación de RNAm en proteínas, la fosforilación de PERK bloquea la función de EIF2ALFA lo cual desactiva la producción de la mayoría de las proteínas. Por último, se identificó la proteína ATF6 como el tercer sensor de estrés celular, ya que cuando se aglomeran las proteínas desdobladas, enzimas proteasas cortan un segmento de ATF6 y éste viaja hacia el núcleo, donde ayuda a activar los genes de proteínas dobladora

Capítulo 2. Marco Teórico

2.1 Métodos *ab-initio*

Los cálculos *ab-initio* son cálculos mecánico-cuánticos desarrollados para el estudio teórico de estructuras poliatómicas que han llegado a convertirse en herramientas muy eficaces en la investigación de sistemas fisicoquímicos, estos cálculos permiten predecir con buena precisión estructuras estables, procesos y propiedades moleculares, que son de gran ayuda para direccionar investigaciones experimentales.

Los métodos *ab-initio* forman parte de los llamados Métodos de Estructura Electrónica MEE. La mayoría de los cálculos *ab-initio* comienzan con un cálculo HF, seguido por correcciones posteriores para tomar en cuenta la repulsión electrón-electrón explícita, también llamada correlación electrónica, el más común de estos cálculos es el denominado MP2, que también se utilizó en este trabajo para el análisis de las moléculas de Quercetina.

2.1.1 Teoría de Born-Oppenheimer

En una molécula un núcleo con coordenadas \mathbf{R} se puede considerar como muy “pesado” y por lo tanto como una partícula con movimiento lento. Los electrones por el contrario son partículas “ligeras” y cuánticas cuyas coordenadas se denotarán por: \mathbf{r} , la cual ya incluye al spin.

La dinámica del electrón está determinada por el Hamiltoniano:

$$\widehat{H}_e[R] = \widehat{T}_R + V(\mathbf{r}, R)$$

El potencial $V(\mathbf{r}, R)$, describe la interacción de Coulomb entre electrones y núcleos y está denotado por:

$$V(\mathbf{r}, R) = \sum_{n,N} \frac{Z_N}{|\vec{R}_N - \vec{r}_n|} + \frac{1}{2} \sum_{n \neq m} \frac{1}{r_{mn}} + \frac{1}{2} \sum_{N \neq M} \frac{Z_N Z_M}{R_{NM}}$$

En general, se asume que la energía total de la molécula en esta aproximación es:

$$E = T_N + \langle \psi_e[R] | \widehat{H}_e[R(t)] | \psi_e[R] \rangle$$

Donde $\psi_e[R]$ es el estado base de la configuración de núcleos y electrones, el teorema adiabático establece que siempre que los núcleos tengan un movimiento lento se puede escribir:

$$E = T_N + V_E(R)$$

Donde $V_E(R)$ es el estado base de energía de los electrones y núcleos en la configuración R . Esta energía es energía de mecánica clásica y por lo tanto se puede aplicar la ecuación de Newton para movimiento.

$$M_N \ddot{R}_N = F_N = - \frac{\partial}{\partial R_N} V_e(R)$$

Se puede observar que gracias al Teorema Adiabático se puede considerar a los núcleos moviéndose en un pozo de potencial que son los eigenvalores de los electrones, esta es en esencia la Aproximación de Born-Oppenheimer cuándo los núcleos son clásicos. Si se considera a los núcleos bajo un enfoque cuántico se espera que la interacción de éstos con los electrones sea despreciable.

Suponga que se tiene un sistema de partículas "rápidas con coordenadas: $r = (r_1, r_2, \dots)$, y partículas "lentas" $R = (R_1, R_2, \dots)$, el Hamiltoniano de este sistema se puede escribir como:

$$\hat{H}\psi_n(r, R) = E_n\psi_n(r, R)$$

Y se asume que estas funciones de onda son ortogonales, es decir:

$$\langle \psi_n | \psi_m \rangle = \delta_{nm}$$

El Hamiltoniano para las partículas rápidas es:

$$\hat{F}[R]\phi_k(r; R) = W_k(R)\phi_k(r; R)$$

En esta notación el punto y coma entre r y R se utiliza para enfatizar que las ϕ_k son funciones de onda en r pero que dependen de R paramétricamente. Podemos expandir la función de onda como una combinación lineal de las funciones:

$$\psi_n(r, R) = \sum_k \phi_k(r; R)\Phi_{kn}(R)$$

Esto se puede realizar ya que para R , $\phi_k(r; R)$, abarca el espacio de funciones de onda que dependen de r . La expansión de coeficientes, $\Phi_{kn}(R)$ está dada por:

$$\Phi_{kn}(R) = \int \phi_k^*(r; R)\psi_n(r, R)dr$$

Sustituyendo en la Ecuación Schrödinger:

$$E_n\psi_n(r; R) = (\hat{T}_r + \hat{F})\psi_n(r, R) = \sum_k \hat{T}_r [\phi_k(r; R)\Phi_{kn}(R)] + \sum_k W_k(R)\phi_k(r; R)\Phi_{kn}(R)$$

Se define $\hat{T}_R = \sum_N \frac{P_N^2}{2M_N}$ donde $\hat{P}_N = -i\hbar \frac{\partial}{\partial R_N}$ por lo tanto se tiene

$$\widehat{T}_R[\phi_k(r; R)\Phi_{kn}(R)] = \Phi_{kn}\widehat{T}_R[\phi_k] + \sum_N \frac{1}{M_N} (\widehat{P}_n\phi_k)(\widehat{P}_n\Phi_{kn}) + \phi_k\widehat{T}_R\Phi_{kn}$$

Se multiplica por $\phi_j(r; R)^*$, se integra respecto a r y se obtiene:

$$\sum_k (A_{jk} + B_{jk}^N)\Phi_{kn}(R) + \widehat{T}_R + W_j(R) = E_n\Phi_{jn}(R)$$

Donde

$$A_{j,k} = \int \Phi_j(r; R)^* [\widehat{T}_R\phi_k(r; R)]dr = \langle \phi_j | \widehat{T}_R \phi_k \rangle$$

$$\widehat{B}_{jk}^N = \sum_N \frac{\hbar^2}{M_N} \tau_{jk}^N \frac{\partial}{\partial R_N}$$

Las matrices τ_{jk}^N son los acoplamientos no adiabáticos en el sistema “rápido”

De esta forma:

$$\sum_k \sum_N -\frac{\hbar^2}{2M_N} \left(\frac{\partial}{\partial R_N} + \tau_{jk}^N \right)^2 \Phi_{kn}(R) + W_j(R)\Phi_{jn}(R) = E_n\Phi_{jn}(R)$$

Esta es una ecuación de la forma de la Ecuación de Schrödinger la cual determina los coeficientes $\Phi_{jn}(R)$. Estas son llamadas eigenfunciones lentas y una vez que son resueltas se tiene una solución exacta a la ecuación de Schrödinger. El problema es que son un conjunto infinito de ecuaciones diferenciales acopladas. Se pueden despreciar los valores de τ_{jk}^N cuando $j \neq k$, aunque en esta ecuación no se encuentra \dot{R}_N la cual puede ser tomada tan pequeña como se requiera para hacer el efecto de que τ_{jk}^N sea mínimo, se puede esperar que debido al hecho de que se eligió R como “lenta” los grados de libertad permiten hacer esta aproximación, de esta forma el término τ_{jk}^N puede ser depreciado. Esta es la aproximación de Born Openheimer.

Así

$$\sum_N -\frac{\hbar^2}{2M_N} \frac{\partial^2}{\partial R_N^2} \Phi_{jn}(R) + W_j(R)\Phi_{jn}(R) = E_n\Phi_{jn}(R)$$

La ecuación resultante es una ecuación de Schrödinger para los grados de libertad lentos, los cuales se mueven bajo la fuerza de los electrones derivados del potencial $W_j(R)$. Cuando se aplica a moléculas los grados de libertad “lentos” son los núcleos y los “rápidos” los electrones.

Existe un problema con despreciar τ_{jj}^N por su efecto no dinámico. Tomando éste en consideración se tiene.

$$\sum_N \frac{\hbar^2}{2M_N} \left(i \frac{\partial}{\partial R_N} - \tau_{mn} \right)^2 \Phi_{jn}(R) + W_j(R) \Phi_{jn}(R) = E_n \Phi_{jn}(R)$$

La aproximación de Born Oppenheimer separa la ecuación molecular de Schrödinger en dos partes, una para los electrones la cual puede ser resuelta para alguna configuración de núcleos R, y otra para los núcleos tomando en cuenta el efecto no dinámico τ_{jk}^N .

2.1.2 Principio de exclusión de Pauli

El principio de exclusión de Pauli fue desarrollado por el físico austriaco Ernst Pauli en el año 1925. Este principio de la cuántica dice que dos partículas (concretamente fermiones) que tiene los números cuánticos con los que constan idénticos, no pueden existir.

Esto significa que dos electrones (fermiones) que se encuentren en un átomo no podrán poseer a la vez iguales números cuánticos. Este hecho explicaría que los electrones se dispersen en capas o niveles en torno al núcleo del átomo y por lo cual, los átomos que posean mayor número de electrones ocupen mayor espacio, debido a que aumenta el número de capas de las que consta el átomo. El número máximo de electrones que puede tener una capa o nivel es de $2n^2$

Para poder describir de forma completa al electrón dentro del átomo de hidrógeno, necesitamos introducir obligatoriamente un cuarto número cuántico a los ya conocidos. Dicho cuarto número cuántico se representa por las letras ms, y es conocido como el número cuántico de spin, el cual se encuentra relacionado estrechamente con las propiedades magnéticas que presentan los electrones. El número cuántico ms, tan sólo puede tener dos valores diferentes, +1/2 o -1/2. A los electrones cuyos valores de ms son iguales, se dice que cuentan con lo que se conoce como spines paralelos, sin embargo, si los valores que presenta ms son distintos se dice que poseen spines opuestos o también llamados antiparalelos.

Para poder describir a un orbital, se necesitan tres números cuánticos (los números n, l y ml), a la vez que un electrón que se encuentra en un átomo viene dado por una combinación de cuatro números cuánticos, los tres principales más el número ms. El principio de

exclusión de Pauli nos dice que en un átomo es imposible que coexistan dos electrones con los cuatro números cuánticos idénticos. Según establece este principio, en un orbital de tipo atómico, que se encuentra determinado por los números cuánticos n , l , y ml , solamente puede haber dos electrones: uno de ellos con un spin positivo $+1/2$ y otro con su contrario spin negativo $-1/2$.

Entonces decimos que cada uno de los tipos de orbitales solamente puede contener 2 electrones como máximos, los cuales deberán obligatoriamente tener spines contrarios. Estos electrones tendrán todos sus números cuánticos iguales, y tan sólo se diferenciarán en el número cuántico m_s (spin)

2.1.3 Determinante de Slater

La construcción de funciones de onda antisimétricas, utilizando el principio de anti-simetría de Pauli, resulta muy complejo para átomos de más de dos electrones. En estos casos nos ayudamos de los determinantes de Slater, que generan funciones antisimétricas y que no distinguen entre electrones. Para construir un determinante de Slater se colocan los spin-orbitales ocupados por los electrones en las columnas, mientras que cada fila corresponde a un electrón.

El factor de normalización de una función de onda determinada de orbitales ortogonales es $\frac{1}{\sqrt{N!}}$, tal que el determinante de Slater queda de la forma:

$$\frac{1}{\sqrt{N!}} \det[\xi_{i1} \dots \xi_{iN}] \equiv |i_1 \dots i_N\rangle$$

2.1.4 Aproximación de Hartree Fock

Se sabe que el menor valor esperado del Hamiltoniano electrónico es el que corresponde al estado base, en la aproximación no relativista el Hamiltoniano está dado por:

$$\hat{H} = \hat{h} + \hat{U} = \sum_{n=1}^N \hat{h}_n + \frac{e^2}{2} \sum_{n \neq m=1}^N \frac{1}{r_{nm}}$$

El operador de un solo cuerpo es:

$$\hat{h} = \sum_{m=1}^N \hat{h}_m = \sum_{m=1}^N -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_m^2 + v(r_m)$$

Y el operador de Coulomb es:

$$\hat{U} = \frac{e^2}{2} \sum_{m \neq n=1}^N \frac{1}{|r_n - r_m|}$$

Dada una familia de funciones de onda podemos elegir aquella que minimiza el valor de expectación del Hamiltoniano para las funciones de onda de Slater $\psi_s = |\phi_1 \dots \phi_N|$, la energía a ser minimizada es:

$$E[\psi_s] = \langle \psi_s | \hat{H} | \psi_s \rangle \equiv E_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N]$$

Como se requiere que los resultados sean ortonormales se escribe al Lagrangiano como:

$$L[\psi_s] = L_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N] - \sum_{i,j=1}^N \mu_{ij} [\langle \phi_i | \phi_j \rangle - \delta_{ij}]$$

El mínimo es alcanzado por:

$$\frac{\delta L_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N]}{\delta \phi_i(x)} = \frac{\delta E_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N]}{\delta \phi_i(x)} - \sum_{j=1}^N (\mu_{ij} + \mu_{ji}) \phi_j(x) = 0$$

Se propone una solución:

$$\mu_{ij} = \frac{1}{2} \epsilon_i \delta_{ij}$$

De esta forma:

$$\frac{\delta E_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N]}{\delta \phi(x)} = \epsilon_i \phi_i(x)$$

Las soluciones ortonormales de esta ecuación cumplirán con las condiciones necesarias de un mínimo, para hallarlas es necesario estimar la EHF.

Se tiene que:

$$E_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N] = \langle \psi_s | \hat{h} | \psi_s \rangle + \langle \psi_s | \hat{U} | \psi_s \rangle$$

Donde

$$\langle \psi_s | \hat{h} | \psi_s \rangle \equiv h[\phi_1 \dots \phi_N] = \sum_{m=1}^N \langle \phi_m | \hat{h}_1 | \phi_m \rangle$$

es la energía de un solo cuerpo definida como la suma de la energía cinética y la energía "externa" debido al núcleo estático, y \hat{h}_1 es:

$$\hat{h}_1 = -\frac{\hbar^2}{2\mu_e} \nabla^2 + v(r)$$

además, la energía de dos electrones puede ser escrita como:

$$\begin{aligned}\langle \psi_S | \hat{U} | \psi_S \rangle &= \frac{e^2}{2} \sum_{n,m=1; n \neq m}^N \left(\langle \phi_n \phi_m | \frac{1}{r_{12}} | \phi_n \phi_m \rangle - \langle \phi_n \phi_m | \frac{1}{r_{12}} | \phi_m \phi_n \rangle \right) \\ &\equiv J[\phi_1 \dots \phi_N] + K[\phi_1 \dots \phi_N]\end{aligned}$$

Donde la energía directa de Hartree es:

$$J[\phi_1 \dots \phi_N] = \frac{e^2}{2} \sum_{n,m=1; n \neq m}^N \left(\langle \phi_n \phi_m | \frac{1}{r_{12}} | \phi_n \phi_m \rangle \right)$$

y la energía de intercambio es:

$$K[\phi_1 \dots \phi_N] = \frac{e^2}{2} \sum_{n,m=1; n \neq m}^N \left(\langle \phi_n \phi_m | \frac{1}{r_{12}} | \phi_m \phi_n \rangle \right)$$

La energía directa es numéricamente igual a la energía de Hartree $E_H[n]$ el cual es un funcional de la densidad electrónica de la función de onda de Slater. La densidad electrónica $n(\mathbf{r}) = \langle \psi_S | \hat{n}(\mathbf{r}) | \psi_S \rangle = \sum_{m=1}^{N_e} |\phi_m(\mathbf{r}, s)|^2$, de esta forma:

$$E_H[n] = \frac{e^2}{2} \int \int \frac{n(\mathbf{r})n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3r d^3r'$$

La energía de intercambio es numéricamente igual a $E_X[\rho]$ la cual es un funcional de la matriz de densidad definida por:

$$\rho(\mathbf{x}, \mathbf{x}') = \sum_{m=1}^N \phi_m(\mathbf{x})\phi_m(\mathbf{x}')$$

De esta forma:

$$E_X[\rho] = -\frac{e^2}{2} \int \int \frac{|\rho(\mathbf{x}, \mathbf{x}')|^2}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dx dx'$$

es importante notar que: $\int \rho(\mathbf{x}, \mathbf{x}') ds = n(\mathbf{r})$

La matriz de densidad es idempotente, es decir:

$$\int \rho(\mathbf{x}, \mathbf{x}')\rho(\mathbf{x}'', \mathbf{x}') d^3x'' = \rho(\mathbf{x}, \mathbf{x}')$$

Este resultado muestra que la matriz de densidad es un operador de proyección, dentro del espacio de orbitales el cual define la función de onda de Slater. Con la energía directa y energía de intercambio también se definen sus derivadas funcionales

$$\begin{aligned}
\frac{\delta J}{\delta \phi_i(\mathbf{x})} &= \frac{1}{2} \sum_{n,m} \frac{\delta}{\delta \phi_i(\mathbf{x})} \left\langle \phi_n \phi_m \left| \frac{e^2}{r_{12}} \right| \phi_n \phi_m \right\rangle \\
&= \frac{e^2}{2} \sum_{n,m} \frac{\delta}{\delta \phi_i(\mathbf{x})} \int \int \frac{\phi_n(\mathbf{x}_1)^2 \phi_m(\mathbf{x}_2)^2}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \\
&= 2e^2 \left(\int \frac{n(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_2|} d^3 r_2 \right) \phi_i(\mathbf{x}) = 2v_H(\mathbf{r}) \phi_i(\mathbf{x}) \equiv 2\hat{v}_H \phi_i(\mathbf{x})
\end{aligned}$$

En la última línea se define el potencial de Hartree:

$$v_H(\mathbf{r}) = e^2 \sum_{m=1}^N \int \frac{|\phi_m(\mathbf{x}')|^2}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3 r' = e^2 \int \frac{n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3 r'$$

Así la energía directa también puede ser escrita como como funcional de orbitales

$$J[\phi_1 \dots \phi_N] = \frac{1}{2} \sum_{m=1}^N \langle \phi_m | v_H | \phi_m \rangle = \frac{1}{2} \int v_H(r) n(r) d^3 r = \frac{1}{2} \langle \psi_S | \hat{V}_H | \psi_S \rangle$$

Donde $V_H = \sum_{n=1}^N v_H(r_n)$ es potencial de Hartree. Se realizan los mismos cálculos para la energía de intercambio y se obtiene:

$$\begin{aligned}
\frac{\delta K}{\delta \phi_i(\mathbf{x})} &= -\frac{e^2}{2} \sum_{n,m} \frac{\delta}{\delta \phi_i(\mathbf{x})} \left\langle \phi_n \phi_m \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_m \phi_n \right\rangle \\
&= -\frac{e^2}{2} \sum_{n,m} (2\delta_{in} \phi_m(\mathbf{x})) \int \frac{\phi_m(\mathbf{x}_2) \phi_n(\mathbf{x}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{x}_2 \\
&\quad + 2\delta_{im} \phi_n(\mathbf{x}) \int \frac{\phi_n(\mathbf{x}_2) \phi_m(\mathbf{x}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{x}_2 = -2e^2 \sum_n \int \frac{\phi_n(\mathbf{x}_2) \phi_i(\mathbf{x}_2)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_2|} 2\hat{K} \phi_i(\mathbf{x})
\end{aligned}$$

La última igualdad está basada en la detención del operador de intercambio de una partícula:

$$\hat{K}_1 \psi(\mathbf{x}) \equiv -e^2 \sum_{m=1}^N \phi_m(\mathbf{x}) \int \frac{\phi_m(\mathbf{x}') \psi(\mathbf{x}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{x}'$$

Entonces la energía de intercambio escrita como un funcional de los orbitales es:

$$K[\phi_1 \dots \phi_N] = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N \langle \phi_n | \hat{K}_1 | \phi_n \rangle = \frac{1}{2} \langle \psi_S | \hat{Q}_H | \psi_S \rangle$$

donde $\hat{Q}_H = \sum_{n=1}^N \hat{K}_n$ es operador total de intercambio. Las otras derivadas funcionales se necesitan son:

$$\frac{\delta}{\delta \phi_i(\mathbf{x})} \int \phi_n(\mathbf{x}') \nabla^2 \phi_n(\mathbf{x}') d^3 x' = 2\nabla^2 \phi_n(\mathbf{x}) \delta_{in}$$

Y

$$\frac{\delta}{\delta\phi_i} \int \phi_n(\mathbf{x}') v(\mathbf{r}') dx' = 2v(\mathbf{r})\delta_{in}$$

Así

$$\frac{\delta}{\delta\phi_i(\mathbf{x})} \int \phi_n(\mathbf{x}') \hat{h}(\mathbf{r}') \phi_n(\mathbf{x}') dx' = 2\hat{h}\phi_n(\mathbf{x})\delta_{in}$$

Sustituyendo estos términos en la ecuación (2,72), se obtienen las Ecuaciones de Hartree-Fock:

$$\hat{F}\phi_i(\mathbf{x}) = \epsilon_i\phi_i(\mathbf{x})$$

Donde

$$\hat{F} = \hat{h} + v_H(\mathbf{r}) + \hat{K}_1$$

Estas ecuaciones se parecen mucho a las ecuaciones de eigenvalores de la ecuación de Schrödinger, para el caso de un electrón, solo que en vez de un Hamiltoniano regular se tiene un operador de Fock que incluye el intercambio no-local. Se mostró también que \hat{F} es Hermítico y por lo tanto también lo es \hat{F} , es decir, $\langle\phi|\hat{F}|\psi\rangle$ de esta forma se pueden elegir las soluciones de eigenvalores ortonormales y también muestra que suponer $\mu_{ij} = \frac{1}{2}\epsilon_i\delta_{ij}$ es correcto.

Debido a que $v_H(\mathbf{r})$ y \hat{K} dependen de ϕ_m , las Ecuaciones de Hartree Fock son fundamentalmente diferentes a la ecuación de Schrödinger, ya que no son ecuaciones lineales. Así la suma de la energía de los orbitales es:

$$\begin{aligned} \sum_{m=1}^N \epsilon_m &= \sum_{m=1}^N \langle\phi_m|\hat{F}|\phi_m\rangle = \sum_{m=1}^N [\langle\phi_m|\hat{h}_1|\phi_m\rangle + \langle\phi_m|\hat{v}_H + \hat{K}_1|\phi_m\rangle] \\ &= h[\phi_1, \dots, \phi_N] + 2J[\phi_1 \dots \phi_N] + 2K[\phi_1 \dots \phi_N] \end{aligned}$$

Esto muestra que la suma de los orbitales no es igual a la energía de la función de onda ya que, la energía directa y de intercambio están duplicadas, por lo tanto, la Energía de Hartree Fock es:

$$E_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N] = \sum_{m=1}^N \epsilon_m - (J[\phi_1 \dots \phi_N] + K[\phi_1 \dots \phi_N])$$

2.1.5 Teoría de perturbaciones de Moller-Plesset

La teoría de perturbaciones de Moller-Plesset es un método frecuentemente utilizado para aproximar la energía de correlación. En particular la teoría de perturbación de segundo

orden (MP2) es uno de los niveles de teoría más simples y útiles más allá de la aproximación de Hartree-Fock.

La ecuación de onda de Hartree-Fock son soluciones exactas para el Hamiltoniano H_0 . Si asumimos que la función de onda Ψ_0 y la energía E_0 se encuentran cerca de la función de onda exacta Ψ y la energía E , podemos escribir el Hamiltoniano exacto como:

$$H = H_0 + \lambda V$$

Donde V es una pequeña perturbación y λ es un parámetro adimensional. Expandiendo la función de onda exacta y la energía en términos de la función de onda de Hartree Fock tenemos:

$$E = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \lambda^3 E^{(3)} + \dots$$

Y

$$\Psi = \Psi_0 + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \lambda^3 \Psi^{(3)} + \dots$$

Sustituyendo estas expansiones en la ecuación de Schrodinger y agrupando los términos de acuerdo con las potencias de λ tenemos:

$$H_0 \Psi_0 = E^{(0)} \Psi_0$$

$$H_0 \Psi^{(1)} + V \Psi_0 = E^{(0)} \Psi^{(1)} + E^{(1)} \Psi_0$$

$$H_0 \Psi^{(2)} + V \Psi^{(1)} = E^{(0)} \Psi^{(2)} + E^{(1)} \Psi^{(1)} + E^{(2)} \Psi_0$$

Multiplicando cada una de las ecuaciones anteriores por Ψ_0 e integrando en todo el espacio se llega a las siguientes expresiones para el n-ésimo orden (MPn) de energía:

$$E^{(0)} = \langle \Psi_0 | H_0 | \Psi_0 \rangle$$

$$E^{(1)} = \langle \Psi_0 | V | \Psi_0 \rangle$$

$$E^{(2)} = \langle \Psi_0 | V | \Psi^{(1)} \rangle$$

Por lo tanto, la energía de Hartree Fock es:

$$E_0 = \langle \Psi_0 | H_0 + V | \Psi_0 \rangle = E^{(0)} + E^{(1)}$$

Entonces la energía de correlación puede ser escrita como:

$$E_{corr} = E_0^{(2)} + E_0^{(3)} + E_0^{(4)} + \dots$$

De las cuales el primer término es la energía de MP2.

2.1.6 Teoría del Funcional de la Densidad

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés), aplicada a sistemas electrónicos, es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica.

La base teórica para la DFT fue dada en 1964 por Hohenberg y Kohn, quienes mostraron que la energía es un funcional de la densidad y que además la densidad del sistema minimiza este funcional.

$$E_{v,N}[n] = F[n] + \int v(\vec{r})n(\vec{r})d^3r$$

Otro desarrollo más importante fue dado el 1965, cuando Kohn y Sham presentaron una forma de aproximar al funcional universal. Para lograr este propósito, Kohn y Sham recurrieron a un sistema ficticio el cual está constituido por un sistema de electrones no interactuantes. El sistema se representa con un determinante (Slater) cuyos elementos son funciones que representan a cada uno de los electrones del sistema (orbitales). Así la energía cinética corresponde a una suma de energías cinéticas individuales y la densidad electrónica a la suma de densidades orbitales

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \int \phi_i^*(r) \left(-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \right) \phi_i dr$$

Y la densidad electrónica a la suma de densidades orbitales:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N \rho_i(r) \sum_{i=1}^N \phi_i^*(r)\phi_i(r)$$

La aproximación a la interacción entre electrones está dada por:

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr'$$

Y con esto el funcional universal es escrito como:

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

Donde el funcional de intercambio $E_{xc}[\rho]$ se define como

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho]$$

Los orbitales de Kohn y Sham serán los que satisfagan las ecuaciones diferenciales de Kohn y Sham y que generarán la energía del estado base.

2.2 Métodos de Mecánica Molecular

2.2.1 Campo de fuerzas AMBER

El término AMBER se refiere a dos cosas: a un conjunto de campos de fuerza de mecánica molecular para la simulación de biomoléculas (que son de dominio público y son usados en una variedad de programas de modelación); y a un paquete de programas de simulación molecular, que incluye el código fuente y sus demostraciones. El software y el campo de fuerzas que hacen referencia a AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) son los más utilizados para el tratamiento de biomoléculas incluyendo proteínas y ácidos nucleicos. La primera descripción del programa AMBER surgió en 1981 (Weiner y Kollman), y la primera descripción detallada del campo de fuerzas surgió tres años después. El campo de fuerzas contiene diversos parámetros, cada miembro de la familia calcula estos parámetros y tienen su propio nombre. La forma funcional del campo de fuerzas de AMBER es:

$$V(r^N) = \sum_{\text{enlace}} k_b(l - l_0)^2 + \sum_{\text{ángulos}} k_a(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{torsión}} \sum_n \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\omega - \gamma)]$$
$$+ \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^N f_{ij} \left\{ \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + k \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right\}$$

Esta ecuación define la energía potencial del sistema; la fuerza es la derivada potencial con respecto a la posición.

El primer término (la suma de enlaces): representa la energía entre los átomos unidos covalentemente. Esta fuerza simula a un resorte armónico ideal, es una buena aproximación a la longitud de enlace de equilibrio, pero se vuelve cada vez más pobre cuando los átomos se separan. El segundo término (suma sobre ángulos): representa la energía debido a la geometría de los orbitales electrónicos que participan en el enlace covalente. En el tercer término (suma sobre torsiones): representa la energía para torcer un enlace debido al orden del mismo (por ejemplo, dobles enlaces) y los enlaces de pares de electrones vecinos. Un enlace puede tener más de una de estas condiciones, de tal manera que la energía de torsión total se expresa como una serie de Fourier. El cuarto término (doble sumatoria sobre i y j): representa la energía de no enlace entre todos los pares de átomos, que se puede descomponer en Van der Waals (primer término de la suma) y electrostática (segundo término de la suma de energías).

La forma de la energía de Van der Waals se calcula utilizando la distancia de equilibrio (r_{0ij}) y la profundidad del pozo ϵ . El factor de 2 asegura que la distancia de equilibrio es r_{0ij} . La energía es a veces reformulada en términos de sigma, donde $r_{0ij} = 2 \cdot \sigma$. La forma de la energía electrostática utilizada asume que las cargas debidas a los protones y los electrones en un átomo pueden ser representadas por una carga puntual (o en el caso de conjuntos de parámetros que emplean pares solitarios, un pequeño número de cargas puntuales).

Cada conjunto de parámetros tiene un nombre, y proporciona parámetros para ciertos tipos de moléculas.

- Péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y los parámetros son proporcionados por los conjuntos de parámetros con nombres que empiezan con "ff" y que contiene un número de dos dígitos del año, por ejemplo; "ff99"
- Campo de fuerza general de AMBER (Gaff) proporciona parámetros para las moléculas orgánicas pequeñas para facilitar las simulaciones de los fármacos y ligandos de moléculas pequeñas en relación con las biomoléculas.
- Los campos de fuerza GlyCAM se han desarrollado por Rob-Woods para la simulación de los hidratos de carbono.

2.2.2 Campo de fuerzas GAFF

GAFF es compatible con el campo de fuerza de AMBER y tiene parámetros para casi todas las moléculas orgánicas hechas de C, N, O, H, S, P, F, Cl, Br y I. Como un campo de fuerzas GAFF es adecuado para estudiar una gran cantidad de moléculas. Al igual que en el campo de fuerza AMBER, GAFF también aplica la forma de la función armónica simple como la siguiente:

$$E_{pair} = \sum_{enlace} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{ángulos} K_\theta (\theta - \theta_{eq}) + \sum_{dihedros} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)]$$

$$+ \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]$$

2.3 Momento Dipolar Molecular

Las fuerzas intermoleculares tienen una importante contribución para estudiar y comprender las interacciones entre átomos de una o varias moléculas. Estas interacciones

pueden involucrar moléculas polares, no polares y iones. Aunque existen distintas fuerzas intermoleculares nos vamos a enfocar en aquellas que involucren el momento dipolar.

Aunque en general la carga total de una molécula es cero, en muchos casos las cargas positivas y negativas no se solapan por completo debido a la naturaleza de los enlaces químicos que las conforman, como resultado se tiene una molécula polar, que poseen un momento dipolar permanente.

Una molécula polar es aquella en la que las cargas positivas y negativas se encuentran concentradas en dos puntos distintos debido al arreglo de los átomos en la geometría de la molécula, debido a esto las moléculas polares también se atraen entre sí estas interacciones son llamadas, "interacciones dipolo a dipolo". La atracción entre dos dipolos crea una fuerza intermolecular importante que es de gran influencia en la evaporación de los líquidos y la condensación de los gases.

2.3.1 Método de Mulliken

Este método utiliza el concepto de funciones de densidad de electrones.

Para un sistema a capa cerrada de $2N$ electrones, la densidad electrónica $\rho(r)$ en un punto es

$$\rho(r) = 2 \sum_{i=1}^N |\phi_i(r)|^2$$

donde N es el número de orbitales moleculares Ψ_i ocupados. Teniendo en cuenta que los orbitales moleculares se expresan como combinación lineal de K funciones de base,

$$\Psi_i = \sum_{\mu}^K c_{i\mu} \chi_{\mu}$$

la densidad electrónica vendrá dada por

$$\rho(r) = 2 \sum_{i=1}^N \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K c_{i\mu} c_{i\nu} \chi_{\mu}(r) \chi_{\nu}(r) = \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K P_{\mu\nu} \chi_{\mu}(r) \chi_{\nu}(r)$$

donde $P_{\mu\nu}$ son los elementos de la matriz densidad.

Si se integra $\rho(x)$ a todo el espacio electrónico se obtiene

$$\int \rho(r) dr = \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K P_{\mu\nu} \int \chi_{\mu}(r) \chi_{\nu}(r) dr = \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K P_{\mu\nu} \langle \chi_{\mu}(r) | \chi_{\nu}(r) \rangle$$

$$= \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} = 2N$$

donde $S_{\mu\nu}$ son los elementos de la matriz densidad.

Los elementos diagonales de la matriz de densidad $P_{\mu\nu}$ corresponde a la función χ_ν , y, por tanto, la densidad electrónica está centrada en el núcleo asociado a este orbital. Sin embargo, los elementos no diagonales $P_{\mu\nu}$ corresponden a orbitales que están centrados en distintos átomos. Mulliken propuso distribuir la población asociada a estos elementos a partes iguales entre las dos funciones. De esta forma, la población total asociada a una función χ_ν se define de la siguiente manera:

$$\rho_\mu = P_{\mu\mu} S_{\mu\mu} + \sum_{\mu=\nu}^K P_{\mu\nu} S_{\mu\nu}$$

De acuerdo con este criterio de reparto de la densidad electrónica, la población atómica total sobre un átomo A se obtiene sumando todas las poblaciones que de las funciones centradas en A. Es decir,

$$\rho_A = \sum_{\mu \in A}^K \rho_\mu$$

con lo que la carga neta del átomo viene dada por $Z_A - q_A$,

$$q_A = Z_A - \rho_A$$

Finalmente, Mulliken define el orden de enlace como

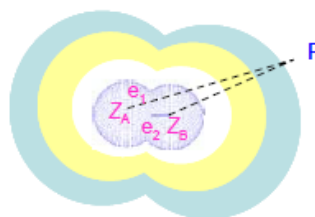
$$BO_{A-B} = \sum_{\alpha \in A}^{AO} \sum_{\beta \in B}^{AO} (PS)_{\alpha\beta} (PS)_{\beta\alpha}$$

La distribución de cargas así obtenida es arbitraria y debe tomarse con una cierta precaución, ya que en algunos casos puede dar lugar a distribuciones de carga erróneas, incoherentes con el momento dipolar del sistema. Uno de los problemas que se ha observado con las cargas de Mulliken es su sensibilidad a las cargas atómicas a pequeños cambios en la base y que sobrestima el carácter covalente de los enlaces.

2.3.2 Métodos basados en el ajuste del potencial electrostático de la molécula

El potencial molecular electrostático (MEP) se define como la fuerza que actúa sobre una carga de prueba positiva (un protón) en un punto $p(x,y,z)$ en las proximidades de la molécula, y generado por el conjunto de núcleos y electrones de la molécula.

$$V(r) = \sum_A^{\text{núcleo}} \frac{Z_A}{|r - R_A|} - \int \frac{|\Psi(r_i)|^2}{|r - r_i|} d\tau$$



En el cálculo la carga de prueba no afecta a la distribución de carga (no describe efectos de polarización) pero sigue siendo una buena referencia para describir la reactividad hacia reactivos con carga positiva o negativa.

Un valor negativo del potencial indica una atracción del protón hacia zonas donde se concentra la densidad electrónica de la molécula (pare de electrones, enlaces π , etc).

Un valor positivo corresponde a la repulsión de los protones por los núcleos atómicos en las regiones de baja densidad electrónica donde la carga de los núcleos está parcialmente apantallada.

Para representar el potencial electrostático, consideramos que el potencial electrostático puede expresarse como una suma de términos de potencial de Coulomb con una carga puntual efectiva Q_i centrada en un átomo con coordenadas τ

$$V_{ESP}(r) = \sum_{i=1}^{N_{atom}} \frac{Q_i}{|r - \tau_i|}$$

Los valores de las cargas Q_i se determinan mediante un ajuste de mínimos cuadrados con la restricción de que:

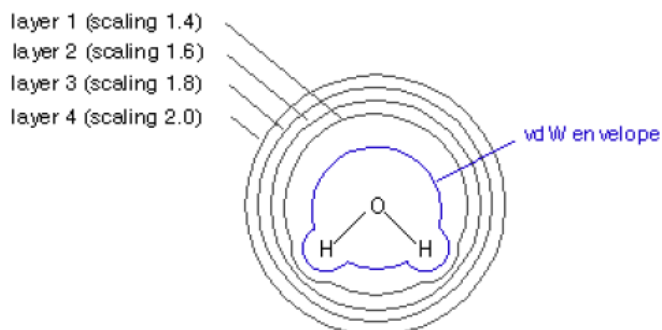
$$\sum_i Q_i = Q_{Tot}$$

$$\chi^2 = \sum_{p=1}^{N_p} (V(r_p) - V_{ESP}(r_p))^2 - \lambda \left(Q_{Tot} - \sum_{i=1}^{N_{atoms}} Q_i \right)$$

2.3.3 Método Merz-Singh-Kollman

En el método Merz-Singh-Kollman (MK o MSK) las cargas se ajustan reproduciendo el potencial molecular electrostático en un conjunto de puntos alrededor de la molécula. En la primera parte del procedimiento se calcula el MEP en una serie de mallas de puntos que corresponden a la superposición de esferas alrededor de las esferas de Van der Waals de

cada átomo. Los puntos dentro del volumen de Van der Waals se descartan. Los mejores resultados se obtienen cuando el muestreo del MEP no incluye puntos muy próximos a la superficie de Van der Waals y para incluir este efecto, en los cálculos se escalan los radios de van der Waals con el factor 1,4. El método MK por defecto incluye también las superficies asociadas a los radios de Van der Waals escalados por los factores 1,6, 1,8 y 2,0. Tanto el número de puntos, como el número y radio de las esferas de Van der Walls puede modificarla el usuario utilizando las opciones de Gaussian adecuadas.



En AMBER las cargas parciales asignadas se denominan cargas RESP, que es una variación del método en el cual las cargas en átomos con poca accesibilidad solvente están restringidas. Sin embargo, para el cálculo del momento dipolar en la molécula de Quercetina, no afecta que éste sea calculado con cargas ESP o RESP.

Capítulo 3. Resultados

3.1 Notación y la elección de las configuraciones más favorables de la molécula de quercetina

Las particularidades de la estructura molecular de la quercetina (Figura 3.1), son los cinco grupos hidroxilo y un anillo B asimétrico, este hecho conduce a la existencia de 64 configuraciones espaciales de esta molécula. La tarea de seleccionar uno de ellos (o un conjunto) para un estudio teórico no es trivial y, a veces, se considera un desafío significativo.

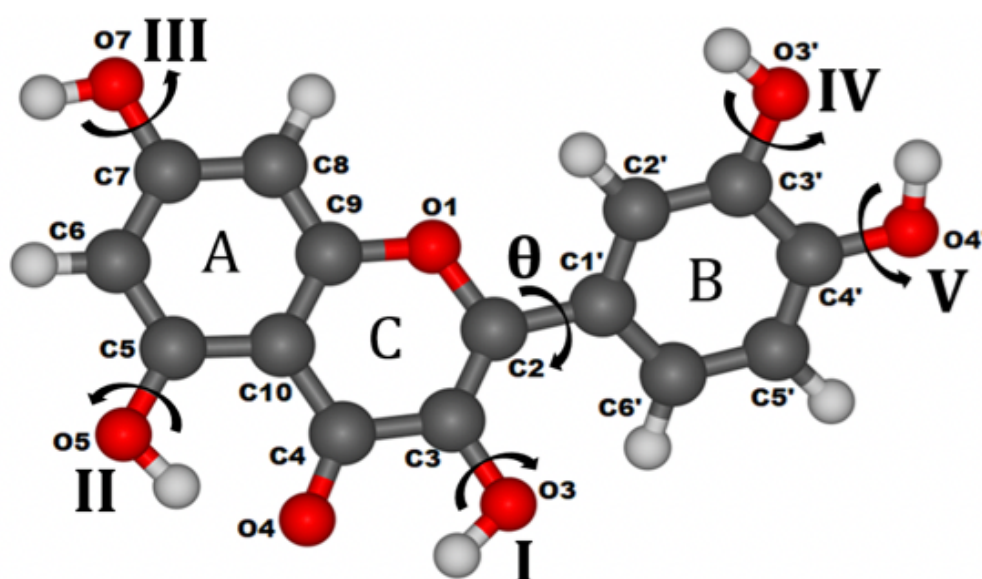


Figura 3.1. Numeración atómica de la molécula de quercetina. Los números latinos indican la posición del grupo OH en la numeración binaria. Las orientaciones de los grupos hidroxilo corresponden a la configuración 00000A, el anillo B está en posición anti.

Varios autores abordan de manera diferente este desafío, ponen una notación diversa a las estructuras seleccionadas que usaron en sus artículos. Por ejemplo, en un estudio a nivel DFT de Leopoldini [8] solo se estudiaron dos configuraciones, con el valor de la rotación del anillo B como distinción entre ellas, nombrando las estructuras como "I" y "II". En el trabajo de Aparicio [9], aunque también utilizó la numeración romana, pero como se caracterizaron múltiples flavonoides, solo se consideraron dos de las configuraciones posibles para las estructuras de la molécula de quercetina, con los números correspondientes "V" y "VII". Olejniczak [10] y Filip [11,12] utilizaron esquemas distintivos para nombrar estructuras de Q. A veces, los autores definen la conformación simplemente nombrando las orientaciones

explícitamente o indicando los valores de los ángulos. Con el aumento del número de publicaciones, esta variedad de notaciones también aumentará, por lo que existe la necesidad de una clasificación simple y lógica para las posibles conformaciones de quercetina, que además se puede aplicar a otros flavonoides (como dihidroquercetina, miricetina, catequina, galocatequina, luteolina, kaempferol, cyanidina, delphinidina), o para estructuras como acilphloroglucinols para las cuales la orientación de los grupos OH es importante, pero nombrar dicha estructura es un desafío [22,23].

Utilizamos los términos "syn" y "anti" para las orientaciones del anillo B de la misma manera propuesta en el trabajo de Olejniczak [10], cuando la orientación syn corresponde a los átomos de O3 y O3' situados en el mismo lado del enlace C2-C1 que conecta el anillo B y el anillo C ($\theta = 0^\circ$), mientras que la orientación anti corresponde a estos átomos (O3 y O3') en lados opuestos ($\theta = 180^\circ$ como en la Figura 1). En la Figura 3.1 se propone la numeración latina de grupos hidroxilo que sigue a la numeración atómica de la molécula de quercetina. Se utiliza para asignar el orden del dígito que caracteriza la orientación si cada grupo OH en el número XXXXX (Tabla 1). Los valores de cada dígito pueden ser 0 o 1 dependiendo de la orientación del grupo OH. La conformación 00000 ha sido elegida para ser la de menor energía. La orientación del anillo B en la figura está en posición anti, de modo que los números latinos rodean la molécula en el sentido de las agujas del reloj. Para completar la información sobre la configuración de la molécula Q, agregamos "A" para anti y "S" para syn al final, por lo que la configuración presentada en la Figura 1 será 00000A. Esta designación incluye toda la información sobre la conformación Q particular.

Tabla 3.1. El orden de los átomos en la numeración de los grupos hidroxilos de la molécula de quercetina del tipo XXXXX.

I	II	III	IV	V
OH3	OH5	OH7	OH3'	OH4'

Para los flavonoides con el mismo número de grupos hidroxilo como Dihidroquercetina, Catequina, Cianidina, esta numeración se puede usar directamente; mientras que para los flavonoides con menos grupos de OH, como la luteolina, se debe eliminar un dígito.

En el caso de los flavonoides como Myricetin, Gallocatechin y Delphinidin, el número de grupos OH aumenta a seis en lugar de cinco, pero la simetría aumenta, por lo que ya no hay distinciones syn o anti, lo que nos lleva a un número de 6 dígitos (XXXXXX) para cada

conformación. En la Figura 3.2 se presenta un ejemplo para la conformación 000000 de la numeración de moléculas de miricetina.

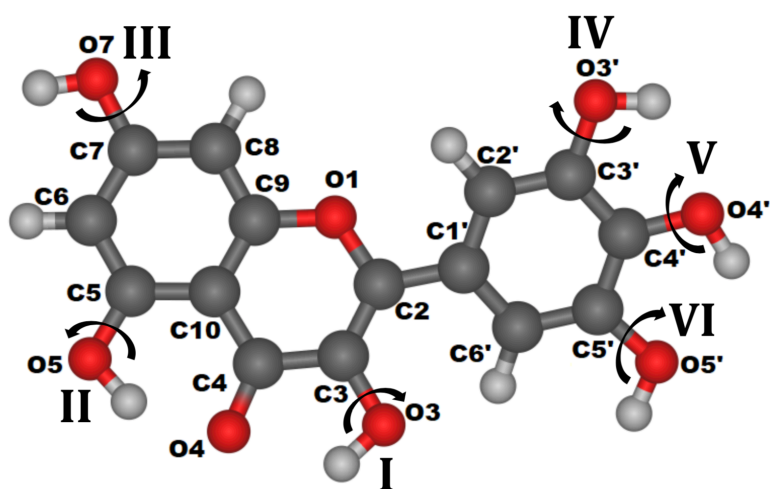


Figura 3.2. Numeración de átomos de la molécula de miricetina. Los números latinos indican la posición del grupo OH en la numeración binaria. Las orientaciones de los grupos hidroxilo corresponden a la configuración 000000.

En la Figura 3.3 se presenta las 24 conformaciones posibles de la molécula de quercetina con anti-orientación del anillo B, optimizado usando el método MP2/6-31G(d, p). Las conformaciones del tipo XXX10, donde los hidrógenos de los grupos OH se dirigen uno a otro, han rotado durante la optimización ya sea a las conformaciones XXX00 o XXX11. Proporcionamos la Figura 3.3 como soporte visual para ilustrar los resultados presentados en las Tablas 3.2a, 3.2b, 3.3a, 3.3b. Las configuraciones en la Figura 3.3 y la Tabla 3.2a están dispuestas de tal manera que todas las configuraciones del tipo XXX11 se colocan en la columna A, XXX01 en la columna B y XXX00 en la columna C. De esta manera, cuando se cambia de la conformación de una columna a la siguiente, solo se rota un grupo OH. Para cambiar de una fila a otra, también solo se hace una rotación.

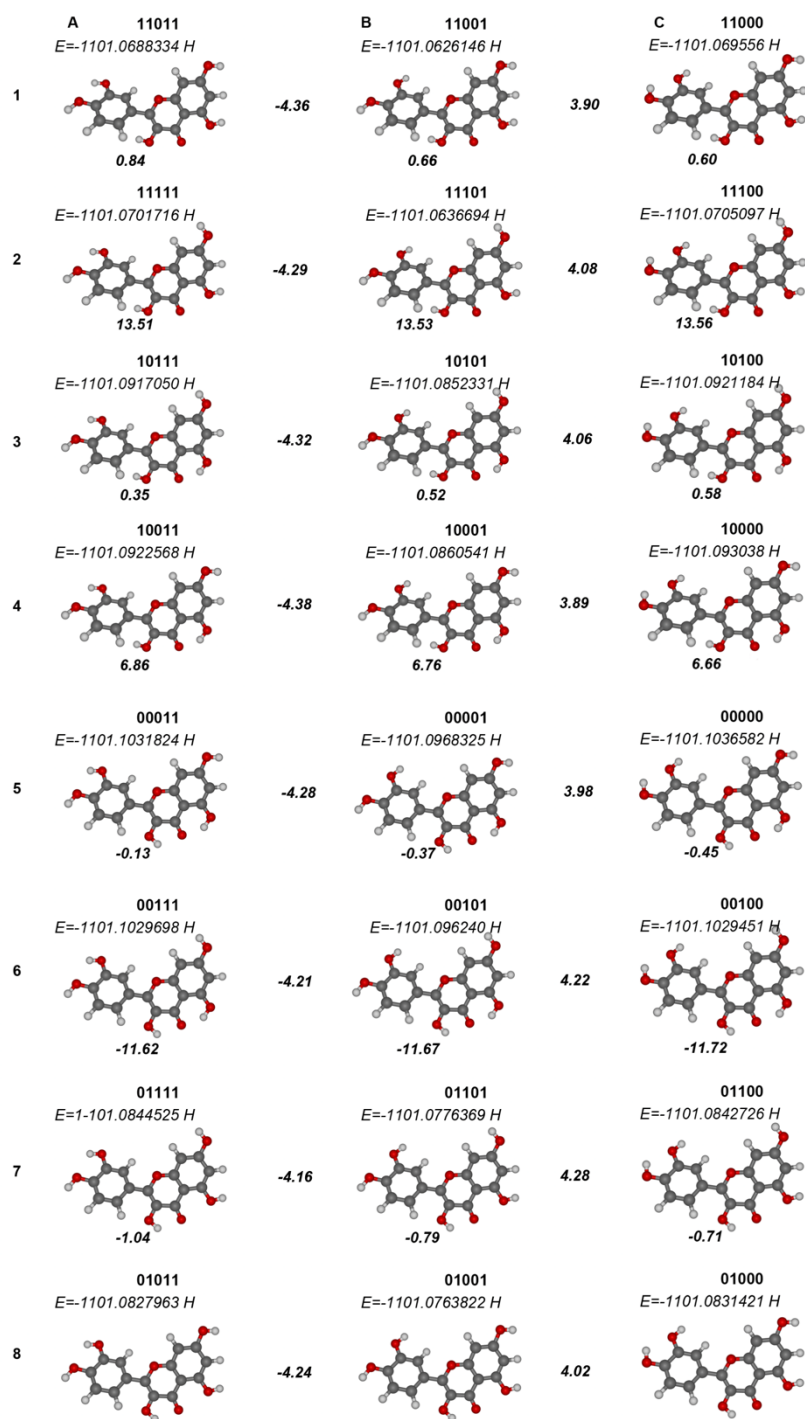


Figura 3.3. Posibles conformaciones de la molécula de quercetina con anillo B en posición anti, optimizados a nivel MP2/6-31G(d, p). Los números en negrita son las notaciones "binarias" para cada configuración. Los valores de energía (Hartrees) se presentan en cursiva. Los valores situados entre columnas corresponden a las diferencias de energía (kcal/mol) entre configuraciones situadas en columnas derecha e izquierda. Los valores situados entre las filas corresponden a las diferencias de energía (kcal mol) entre las configuraciones situadas en las filas superior e inferior

Tabla 3.2a. Valores de energía (E, Hartrees) para 24 posibles conformaciones de la molécula de quercetina con anillo B en orientación anti, optimizado a nivel MP2/6-31G (d, p). Las diferencias de energía (E(A) -E(B), kcal/mol) se refieren a rotaciones OH3 'y OH4'.

Column A			OH3' (IV) rotation	Column B		OH4' (V) rotation	Column C		OH3'(IV) and OH4'(V) rotation
Row	Structure	E	$E^{(A)}-E^{(B)}$	Structure	E	$E^{(B)}-E^{(C)}$	Structure	E	$E^{(A)}-E^{(C)}$
1	11011	-1101.0688334	-4.36	11001	-1101.0626146	3.90	11000	-1101.0695560	0.45
2	11111	-1101.0701716	-4.29	11101	-1101.0636694	4.08	11100	-1101.0705097	0.21
3	10111	-1101.0917050	-4.32	10101	-1101.0852331	4.06	10100	-1101.0921184	0.26
4	10011	-1101.0922568	-4.38	10001	-1101.0860541	3.89	10000	-1101.0930380	0.49
5	00011	-1101.1031824	-4.28	00001	-1101.0968325	3.98	00000	-1101.1036582	0.30
6	00111	-1101.1029698	-4.21	00101	-1101.0962400	4.22	00100	-1101.1029451	-0.02
7	01111	-1101.0844525	-4.16	01101	-1101.0776369	4.28	01100	-1101.0842726	-0.11
8	01011	-1101.0827963	-4.24	01001	-1101.0763822	4.02	01000	-1101.0831421	0.22
$\overline{\Delta E}$ ($\frac{kcal}{mol}$)			-4.28			4.06			0.23

Tabla 3.2b. Valores de energía (Hartrees) para 24 posibles conformaciones de la molécula de quercetina con anillo B en orientación syn, optimizado a nivel MP2/6-31G(d, p). Las diferencias de energía (kcal/mol) caracterizan las rotaciones de OH3'y OH4'.

Column A		OH3' (IV) rotation		Column B		OH4' (V) rotation		Column C		OH3'(IV) and OH4'(V) rotation	
Row	Structure	E(Hartrees)	$E^{(A)}-E^{(B)}$ (kcal/mol)	Structure	E(Hartrees)	$E^{(B)}-E^{(C)}$ (kcal/mol)	Structure	E(Hartrees)	$E^{(A)}-E^{(C)}$ (kcal/mol)		
1	11011	-1101.0685443	-4.02	11001	-1101.0621353	4.37	11000	-1101.0690960	0.35		
2	11111	-1101.0696598	-3.99	11101	-1101.0632962	4.42	11100	-1101.0703455	0.43		
3	10111	-1101.0913351	-4.12	10101	-1101.0847687	4.38	10100	-1101.0917422	0.26		
4	10011	-1101.0920964	-4.15	10001	-1101.0854875	4.32	10000	-1101.0923770	0.18		
5	00011	-1101.1027859	-3.49	00001	-1101.0972246	4.53	00000	-1101.1044389	1.04		
6	00111	-1101.1022908	-3.46	00101	-1101.0967718	4.59	00100	-1101.1040943	1.13		
7	01111	-1101.0835924	-3.30	01101	-1101.0783304	4.65	01100	-1101.0857357	1.34		
8	01011	-1101.0822361	-3.33	01001	-1101.0769303	4.58	01000	-1101.0842222	1.25		
$\overline{\Delta E}$ ($\frac{kcal}{mol}$)			-3.73				4.48	0.75			

Tabla 3.3a. Diferencias de energía (kcal/mol) que caracterizan a los grupos de rotación OH3, OH5 y OH7, correspondientes a los valores de energía de la Tabla 3.2a (“B-ring” en orientación anti).

	Row	Column A	Column B	Column C	$\overline{\Delta E}$ ($\frac{kcal}{mol}$)	
OH3 (I) rotation	1	11011	11001	11000		
	$E^{(1)}-E^{(8)}$	-8.76	8.64	8.53	8.64	
	8	01011	01001	01000		
	2	11111	11101	11100		
	$E^{(2)}-E^{(7)}$	8.96	8.76	8.64	8.79	
	7	01111	01101	01100		
	3	10111	10101	10100		
	$E^{(1)}-E^{(6)}$	7.07	6.91	6.79	6.92	$\overline{\Delta E}_{total} = 7.78$
	6	00111	00101	00100		
	4	10011	10001	10000		
$E^{(1)}-E^{(5)}$	6.86	6.76	6.66	6.76		
5	00011	00001	00000			
OH5 (II) rotation	2	11111	11101	11100		
	$E^{(2)}-E^{(3)}$	13.51	13.53	13.56	13.53	
	3	10111	10101	10100		
	1	11011	11001	11000		
	$E^{(1)}-E^{(4)}$	14.70	14.71	14.73	14.71	
	4	10011	10001	10000		
	8	01011	01001	01000		
	$E^{(8)}-E^{(5)}$	12.79	12.83	12.87	12.83	$\overline{\Delta E}_{total} = 13.19$
	5	00011	00001	00000		
	7	01111	01101	01100		
$E^{(7)}-E^{(6)}$	11.62	11.67	11.72	11.67		
6	00111	00101	00100			
OH7 (III) rotation	3	10111	10101	10100		
	$E^{upper}-E^{lower}$	0.35	0.52	0.58	0.48	
	4	10011	10001	10000		
	6	00111	00101	00100		
$E^{upper}-E^{lower}$	0.13	0.37	0.45	0.32	$\overline{\Delta E}_{total} = 0.40$	

5	00011	00001	00000		
2	11111	11101	11100		
$E^{\text{upper}}-E^{\text{lower}}$	-0.84	-0.66	-0.60	-0.70	
1	11011	11001	11000		$\overline{\Delta E}_{\text{total}} = -0.77$
7	01111	01101	01100		
$E^{\text{upper}}-E^{\text{lower}}$	-1.04	-0.79	-0.71	-0.85	
8	01011	01001	01000		

Tabla 3.3b. Diferencias de energía (kcal/mol) que caracterizan a los grupos de rotación OH3, OH5 y OH7, correspondientes a los valores de energía de la Tabla 3.2b (“B-ring” en orientación *syn*).

	Row	Column A	Column B	Column C	$\overline{\Delta E}$ ($\frac{\text{kcal}}{\text{mol}}$)	
OH3 (I) rotation	1	11011	11001	11000		$\overline{\Delta E}_{\text{total}} = 8.25$
	$E^{(1)}-E^{(8)}$ (kcal/mol)	-8.59	9.28	9.49	9.12	
	8	01011	01001	01000		
	2	11111	11101	11100		
	$E^{(2)}-E^{(7)}$ (kcal/mol)	8.74	9.43	9.66	9.28	
	7	01111	01101	01100		
	3	10111	10101	10100		
	$E^{(1)}-E^{(6)}$ (kcal/mol)	6.87	7.53	7.75	7.39	
	6	00111	00101	00100		
	4	10011	10001	10000		
$E^{(1)}-E^{(5)}$ (kcal/mol)	6.71	7.37	7.57	7.21		
5	00011	00001	00000			
OH5 (II) rotation	2	11111	11101	11100		$\overline{\Delta E}_{\text{total}} = 13.14$
	$E^{(2)}-E^{(3)}$ (kcal/mol)	13.60	13.47	13.43	13.50	
	3	10111	10101	10100		
	1	11011	11001	11000		
$E^{(1)}-E^{(4)}$ (kcal/mol)	14.78	14.65	14.61	14.68		

	4	10011	10001	10000	
	8	01011	01001	01000	
	$E^{(8)}-E^{(5)}$ (kcal/mol)	12.89	12.73	12.69	12.77
	5	00011	00001	00000	
	7	01111	01101	01100	
	$E^{(7)}-E^{(6)}$ (kcal/mol)	11.73	11.57	11.52	11.61
	6	00111	00101	00100	
OH7 (III) rotation	3	10111	10101	10100	
	$E^{upper}-E^{lower}$	0.48	0.45	0.40	0.44
	4	10011	10001	10000	
	6	00111	00101	00100	
	$E^{upper}-E^{lower}$	0.31	0.28	0.22	0.27
	5	00011	00001	00000	
	2	11111	11101	11100	
	$E^{upper}-E^{lower}$	-0.70	-0.73	-0.78	-0.74
	1	11011	11001	11000	
	7	01111	01101	01100	
$E^{upper}-E^{lower}$	-0.85	-0.88	-0.95	-0.89	
	8	01011	01001	01000	

$$\overline{\Delta E_{total}} = 0.36$$

$$\overline{\Delta E_{total}} = -0.82$$

Los valores situados entre dos columnas proporcionan el cambio de energía entre las configuraciones a la izquierda y a la derecha en cada fila (como en la Tabla 3.2a). Los números entre las filas corresponden a los valores del cambio de energía entre las filas superior e inferior (como en la Tabla 3.3a). El conjunto completo de datos que caracteriza el movimiento de los grupos OH3, OH5 y OH7 se presenta en las Tablas 3.3a y 3.3b.

Como se puede ver en las Tablas 3.2a y 3.2b, los cambios de energía de la molécula que corresponden a la rotación de OH3' (de las configuraciones XXX11 a XXX01) son muy similares, con el valor medio de -4.28 kcal/mol para anti y -3.73 kcal/mol para orientación syn. Estos valores caracterizan el enlace de hidrógeno interno O3'-H3 '... O4', con un valor medio para ambas orientaciones de alrededor de 4.0 kcal/mol. Es interesante que para las orientaciones sincronizadas con O3-H3 ... O4 enlace interno formado (configuraciones OXX00), la energía característica para el enlace O3'-H3 '... O4' se debilita en

aproximadamente 0.5 kcal/mol. La rotación de OH4' (de las configuraciones XXX01 a XXX00) con el valor promedio de 4.06 kcal/mol para ambas orientaciones está caracterizando el enlace H O4'-H4' ... O3'. En este caso, la formación de este enlace H es 0.4 kcal/mol más favorable para la orientación syn.

El cambio del enlace-H O3'-H3'... O4' a O4'-H4'... O3' (última columna en las Tablas 3.2a y 3.2b) tiene una penalización promedio de 0.23 kcal/mol en anti y 0.75 en orientación syn. Vale la pena señalar que para la orientación syn del anillo B, la transición de las conformaciones OXX00 a OXX11 muestra una penalización de más de 1 kcal/mol, esto no se observa para la orientación anti.

Las tablas 3.3a y 3.3b contienen los valores para el cambio de energía producido por la rotación de los grupos OH3, OH5 y OH7. Como se puede ver, la rotación de OH3 (cambio de configuraciones de 1XXXX a 0XXXX) caracteriza el enlace H interno O3-H3 ... O4 con el valor medio alrededor de 8 kcal/mol, y es menos favorable (aproximadamente 7 kcal/mol) cuando el grupo OH5 está en la posición 0. El valor medio que caracteriza el enlace O5-H5 ... O4 H es de alrededor de 13 kcal/mol, y también es ligeramente menos favorable cuando su grupo vecino OH3 está en posición 0.

Para el grupo hidroxilo OH7, se prefieren las posiciones XX0XX cuando el grupo OH5 también está en la posición 0. Por otro lado, cuando no se forma el enlace interno O5-H5 ... O4 H, para el OH7 son preferibles las posiciones XX1XX. Los cambios de energía en ambos casos son bastante pequeños, menos de 1 kcal/mol. Las configuraciones en las filas 5 y 6 de las Tablas 3.2a y 3.2b son las menos afectadas por la orientación de OH7, con un cambio de energía de alrededor de 0.3 kcal/mol para las orientaciones syn y anti-orientación del anillo B.

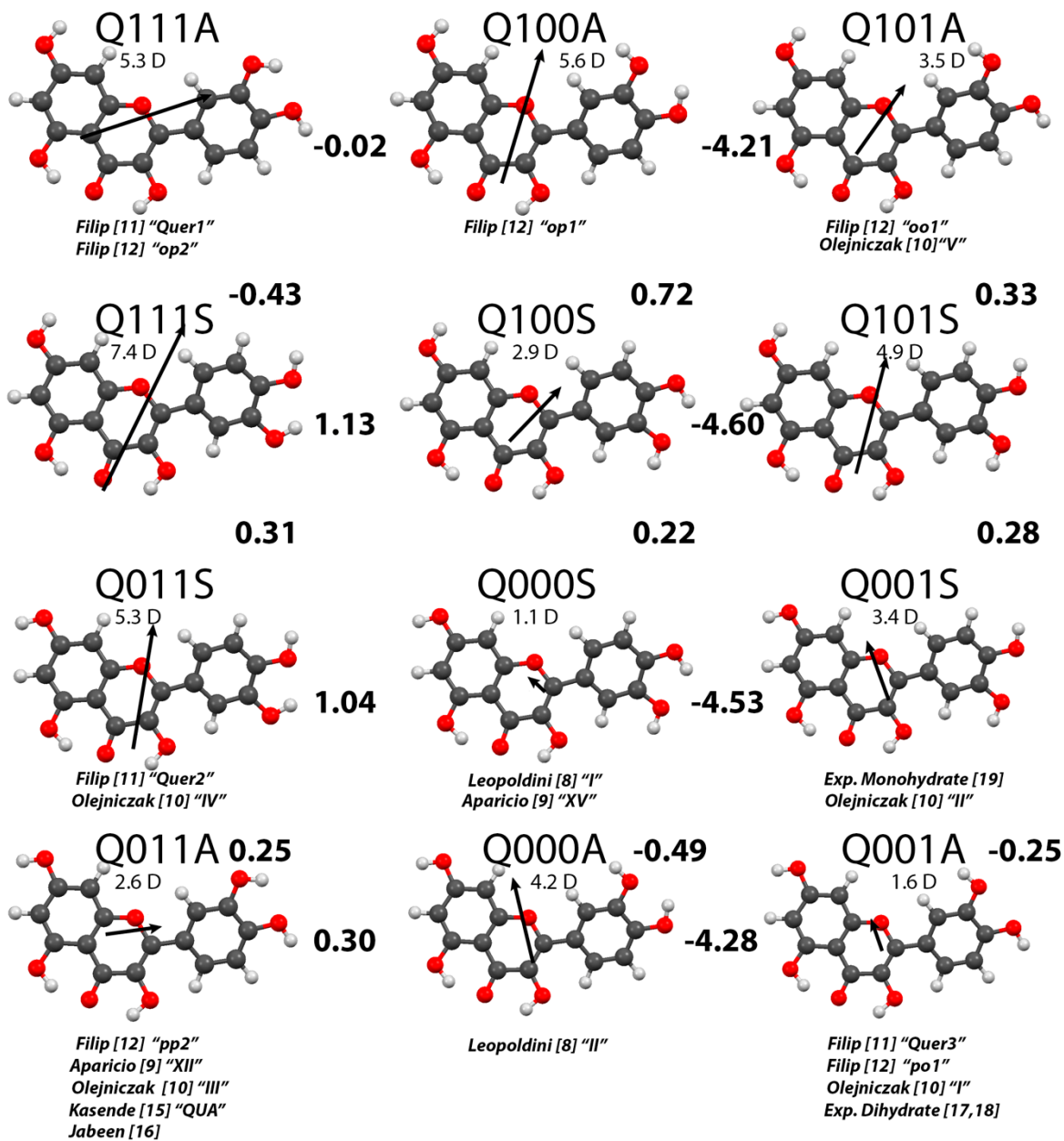


Figura 3.4. Las conformaciones más probables de la molécula de quercetina a nivel de cálculo MP2/6-31G(d, p) Los momentos dipolares se representan en proporción 1Debye = 1Å, el valor de cada momento dipolar (en Debye) se muestra bajo la notación de cada estructura. Los números en negrita entre dos estructuras son las diferencias de energía (en kcal/mol) obtenidas restando la energía de la estructura a la derecha de la de la izquierda (valor a la derecha de la estructura), y restando la energía de la estructura inferior desde la parte superior (valor debajo de la estructura).

Según el análisis de las tablas 3.2a y 3.2b, las estructuras con cambios de energía inferiores a 4,5 kcal/mol se sitúan en las filas 5 y 6. Debido a la importancia de estas conformaciones, se colocaron por separado en la figura 4, donde también se indica la relación entre las estructuras y sus nomenclaturas utilizadas en diferentes estudios. Algunos autores que usan las anotaciones de otros documentos no se mencionan en la Figura (por ejemplo, en el trabajo de Ahmedova [20] se usó la notación de Olejniczak [10]). En estas doce estructuras seleccionadas, solo tres grupos OH cambian su orientación, por lo que solo se pueden usar tres dígitos en la numeración. De esta manera, hablar sobre la configuración de Q000S implica que los dos primeros dígitos son iguales a cero.

Como se puede ver en la Figura, se ha dedicado especial atención a la conformación Q001A, que fue la primera determinada por el estudio de rayos X en los cristales de dihidrato de quercetina [17,18]. Tanto Olejniczak [10] como Filip [11,12] han utilizado esta estructura como modelo para los estudios de RMN sólidos del dihidrato de quercetina y han intentado predecir la estructura de la forma no hidratada de quercetina. Ambos autores llegaron a la conclusión de que es muy probable que sea Q011S.

La otra estructura importante que se encuentra en los cristales de monohidrato de quercetina [19] es Q001S, se consideró en el estudio Olejniczak (estructura "II") pero no se usó en otros estudios computacionales.

Leopoldini [8] ha utilizado dos conformaciones de la energía mínima Q000S (I) y Q000A (II), para el estudio funcional de densidad de Q y sus radicales, mientras que Kasende [15] y Jabeen [16] eligieron la estructura Q011A para sus estudios de DFT.

Las conformaciones Q111S, Q100S y Q101S no se han considerado en ningún estudio teórico hasta ahora.

Tabla 3.4. Diferencias de energía (kcal/mol) respecto a la configuración Q000-SYN

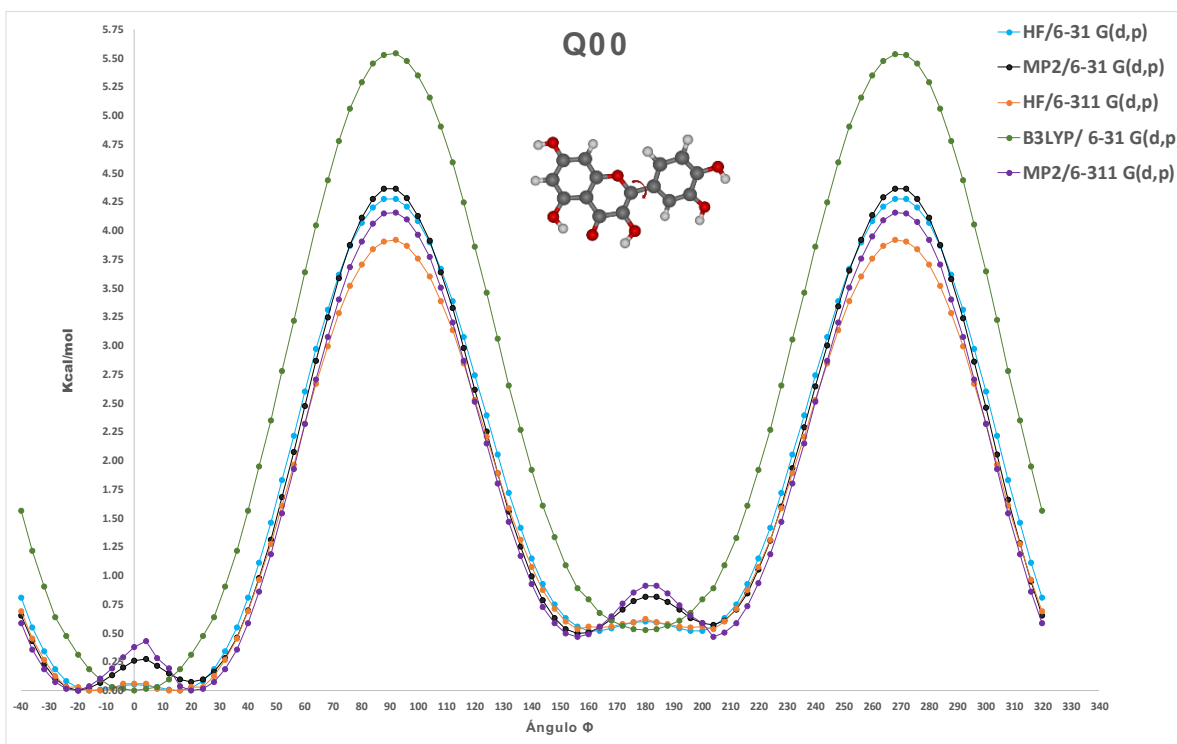
	MP2	HF	B3LYP	PBEPBE
	6-31G**	6-31G**	6-311+G**	6-311+G**
Q000-SYN	0.000	0.000	0.000	0.000
Q100-SYN	0.216	0.328	0.358	0.362
Q000-ANTI	0.490	0.515	0.554	0.520
Q011-ANTI	0.788	0.773	0.883	0.926
Q111-ANTI	0.922	0.972	1.142	1.208
Q100-ANTI	0.937	1.093	1.180	1.148
Q011-SYN	1.037	1.102	1.194	1.213
Q111-SYN	1.348	1.526	1.648	1.665
Q001-SYN	4.527	4.797	4.428	4.127
Q001-ANTI	4.773	5.037	4.703	4.387
Q101-SYN	4.811	5.202	4.857	4.556
Q101-ANTI	5.145	5.525	5.245	4.936

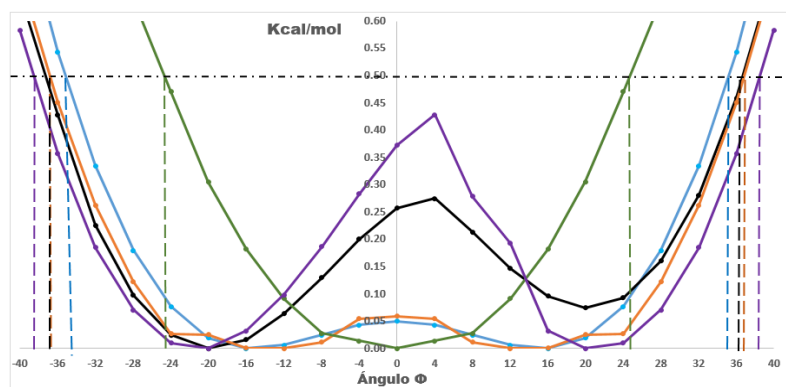
Para verificar, si la posición de mínima energía 00000 no depende del método de cálculo, realizamos los cálculos utilizando los métodos HF, B3LYP y PBEPBE (Tabla 3.4). Como podemos ver, el orden del mínimo se mantiene.

3.2 Comparación de perfiles de rotación del anillo B para configuraciones 000, 001 y 011.

En esta parte de trabajo consideramos la posición de OH7 correspondiente a XX0XX, de esta manera para la simplicidad reducimos los nombres de las configuraciones estudiadas a Q00, Q01 y Q11. Utilizando cálculos ab-initio se realizó un estudio de los tres isómeros de Quercetina con métodos de Hartree-Fock, MP2 y DFT con el funcional B3LYP, con las bases 6-31G(d,p), 6-311++G(d,p). Mediante la rotación del anillo B a través del enlace C2-C1', se analizó como la orientación de los grupos hidroxilo en la molécula influyen en las características energéticas de ésta así como en los ángulos de torsión del anillo B en la configuración de mínima energía para Q00 y Q01.

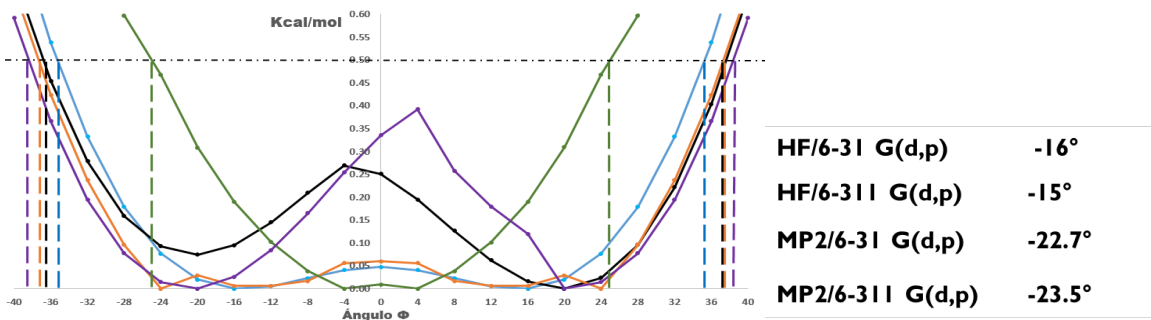
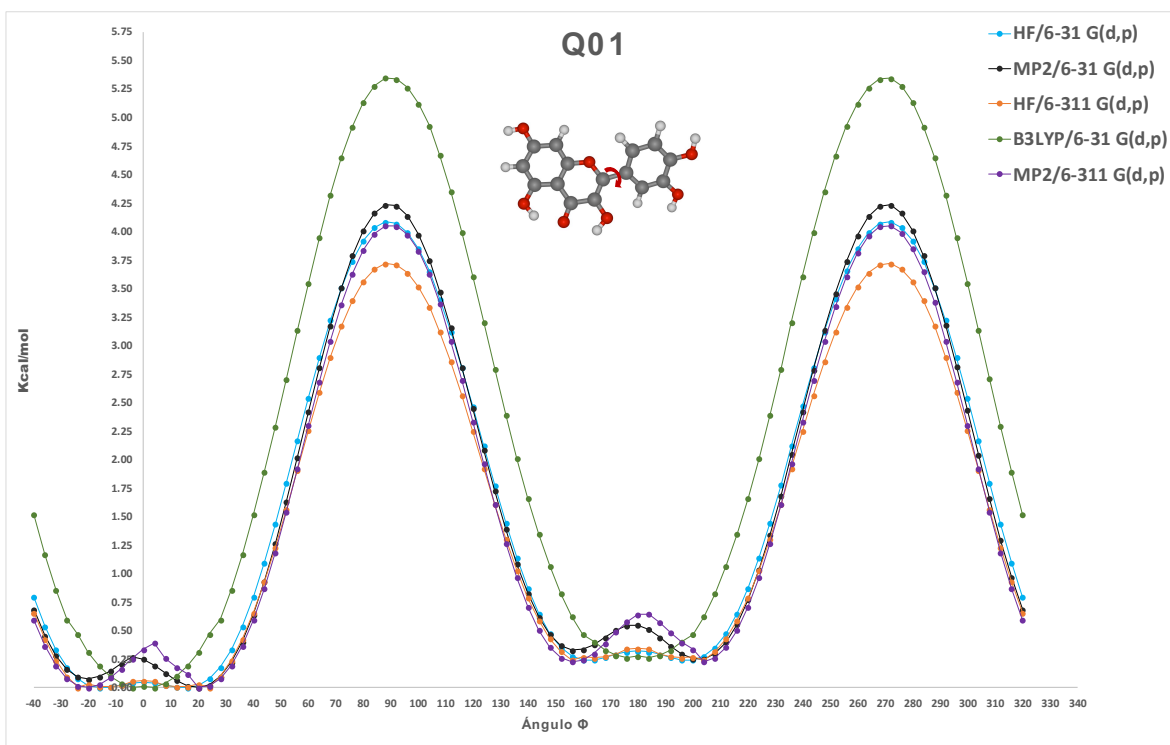
Se partió de la configuración syn a 0° y se hizo un escaneo de la energía cada cuatro grados con las diferentes bases. Los resultados obtenidos de los escaneos se muestran en las figuras Figuras 3.5 [a, b y c].





HF/6-31 G(d,p)	-16°
HF/6-311 G(d,p)	-15°
MP2/6-31 G(d,p)	-22.7°
MP2/6-311 G(d,p)	-23.8°

Fig 3.5 [a].; Perfil energético de la rotación de anillo B de la molécula de quercetina en configuración Q00



HF/6-31 G(d,p)	-16°
HF/6-311 G(d,p)	-15°
MP2/6-31 G(d,p)	-22.7°
MP2/6-311 G(d,p)	-23.5°

Fig 3.5 [b].; Perfil energético de la rotación de anillo B de la molécula de quercetina en configuración Q01

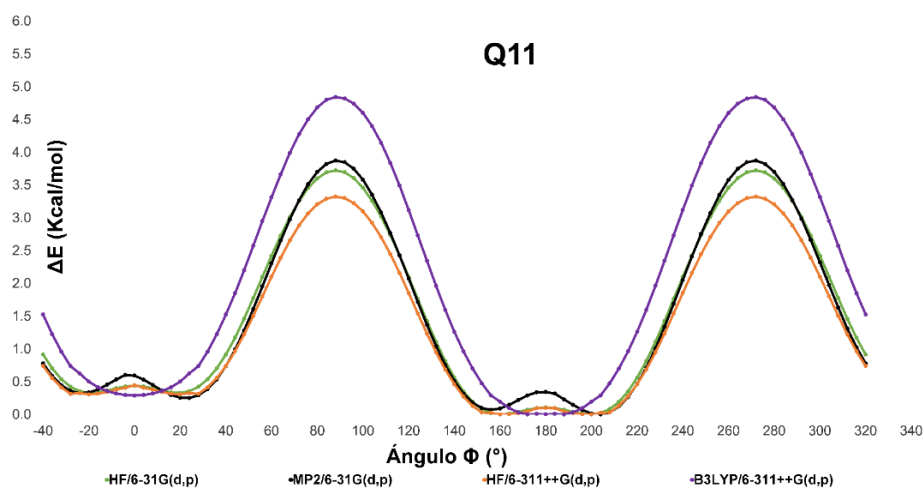


Figura 3.5 [C]. Perfil energético de la rotación de anillo B de la molécula de quercetina en la configuración Q11.

3.3 Perfiles de rotación de los grupos hidroxilo OH7 y OH4

Se realizó la rotación de los grupos hidroxilo OH4 y OH7 de la estructura Q00A, para corroborar que los puntos de mínima energía y los más estables para la molécula son de cero grados para el OH7, y 180° para OH4.

En el caso del hidroxilo OH7 cuando se encuentra a -180 grados es el de la configuración Q000 anti y cuando está a cero grados corresponde a la configuración Q100 anti, para pasar de una configuración a la otra la barrera de potencial es de aproximadamente 5 kcal/mol.

Para el hidroxilo OH4 a -180° se encuentra la estructura en mínima energía y a cero grados la diferencia es muy pequeña de aproximadamente 0.2 kcal/mol, en -180 grados corresponde a la configuración Q000 anti, y a cero grados corresponde a la configuración Q001 anti, que es la reportada experimentalmente. La barrera de potencial para pasar de una configuración a otra para OH4 es de aproximadamente 7kcal/mol.

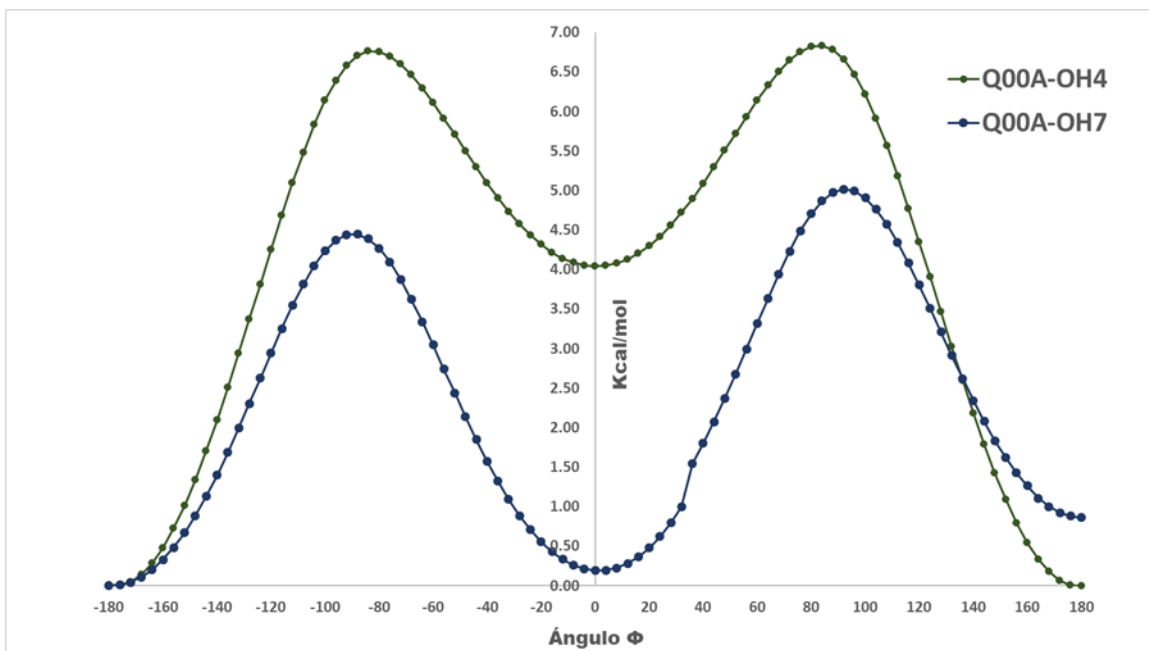


Figura 6. Perfiles energéticos de las rotaciones de los grupos hidroxilos OH4 y OH7 de la molécula de quercetina en configuración Q00A.

Se realizaron las mismas rotaciones para la estructura Q00 syn, y en este caso se encontró que tanto para OH7 como para OH4 las posiciones más estables se encontraban en cero grados.

Para el caso del grupo hidroxilo OH7 a -180° corresponde a la configuración Q000 syn y a cero grados a la configuración Q100 syn.

Cuando OH4 se encuentra a -180 grados corresponde a la configuración Q000 syn y a cero grados a la configuración Q001 syn, que al igual que el caso anterior también está reportado experimentalmente.

Para pasar de -180 grados a cero grados en el caso de OH7 la barrera de potencial es de aproximadamente 7 kcal/mol para OH4 y de 5 kcal/mol para OH7.

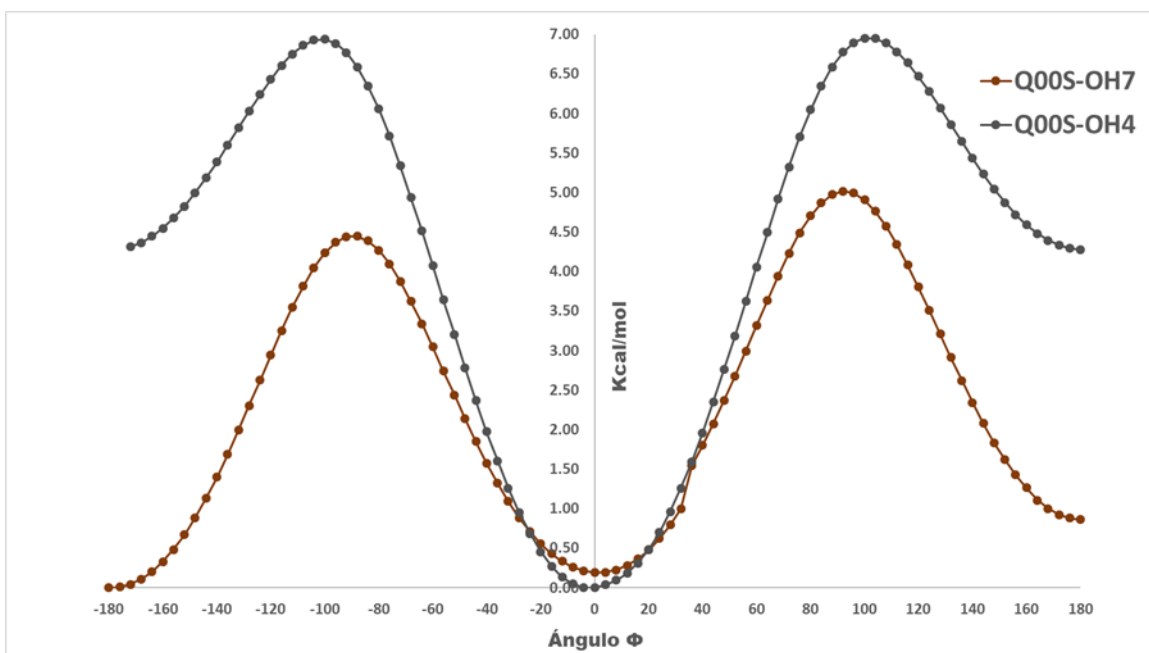


Figura 7. Perfiles energéticos de las rotaciones de los grupos hidroxilos OH4 y OH7 de la molécula de quercetina en configuración Q00S.

En ambos casos el perfil reportado en OH7 es muy similar, y los cambios significativos en energía y barreras ocurren en la rotación de OH4.

3.4 Perfiles de rotación del anillo B para configuraciones 000 y 001 con solvente implícito

Se realizaron cálculos de la rotación del anillo B de las estructuras de Quercetina Q00 y Q01, en presencia de un solvente (SCRF-PCM), con método MP2 y base 6-31 G++, en este método el solvente está representado por su valor en la constante dieléctrica ($\kappa = \frac{\epsilon}{\epsilon_0}$), en este caso el medio en el que se colocó a las moléculas fue en agua, a la cual le corresponde el valor de $\kappa = 78.5$.

De los resultados obtenidos (Figura 3.8), se pueden observar dos cambios importantes en comparación con los cálculos antes obtenidos, en primer lugar, la molécula ya no tiene una posición preferente del anillo B, es decir los mínimos energéticos de la estructura se encuentran en posición syn y en posición anti; en segundo lugar, se observa que la barrera de potencial bajó significativamente. Para el caso de Q00 la barrera es de 3.04 kcal/mol en el cálculo con solvente con método MP2 y base 6-31 G(d,p) en comparación con la barrera de 4.37 kcal/mol, que se registra con el mismo método y la misma base pero sin solvente.

Con los mismos métodos y bases se calcularon los perfiles de la configuración Q01 (Figura 3.9) y los resultados obtenidos fueron los mismos que para la configuración Q00, es decir, la molécula tuvo dos mínimos simétricos sin preferencia syn o anti, la barrera de potencial bajó de 4.23 kcal/mol a 3.24 kcal/mol, para los cálculos con MP2 con base 6-31 G(d,p).

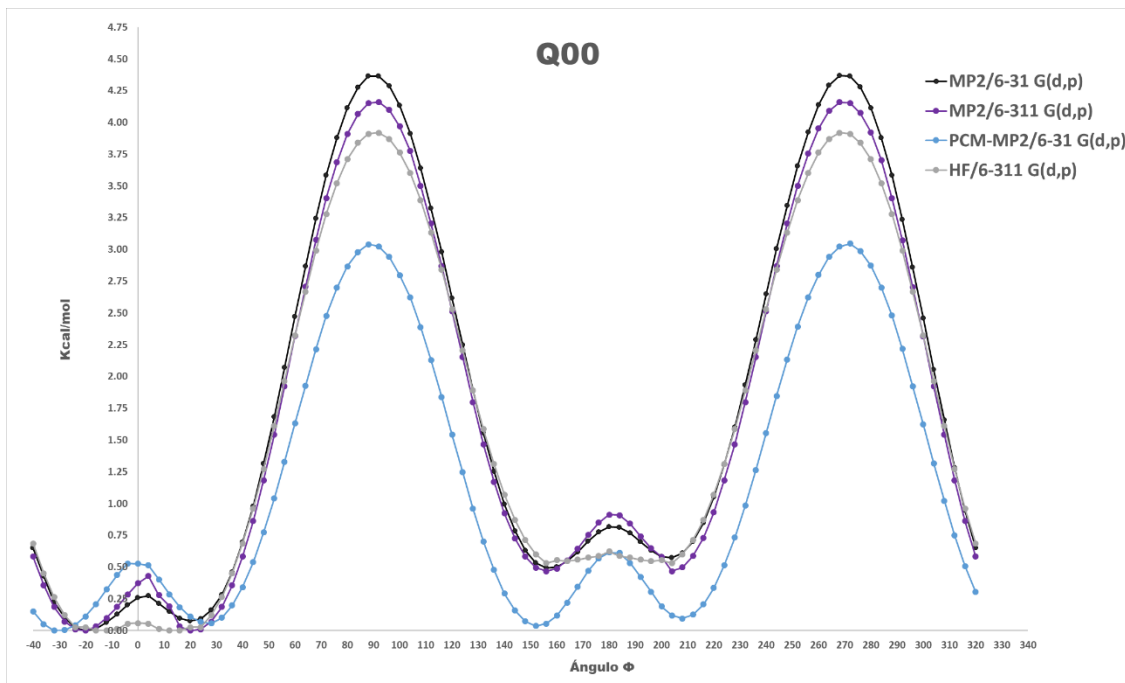


Figura 3.8. Perfiles energéticos de la conformación Q00 realizado con métodos MP2/SCRF y MP2, con bases 6-31G(d,p) y 6-311 G(d,p) únicamente para MP2 y HF.

En ambos casos se incluye el perfil obtenido con HF/6-311 G(d,p) y MP2/6-311 G(d,p), ya que son las dos barreras más cercanas a la obtenida en el cálculo con solvente, con 3.72 kcal/mol y 4.05 kcal/mol respectivamente para Q01, y 3.91 kcal/mol y 4.16 kcal/mol respectivamente para Q00.

Se realizó un análisis para la configuración Q00 únicamente de -40° a 40° (Figura 10) con método MP2 y base 6-31 G(d,p), y los funcionales B2LYPD3 y B97D3, con solvente y sin solvente. En todos los casos cuando se agrega el solvente, la molécula tiene un mínimo de energía más “ancho” es decir que tiene una estructura estable y mayor libertad de ángulo de torsión.

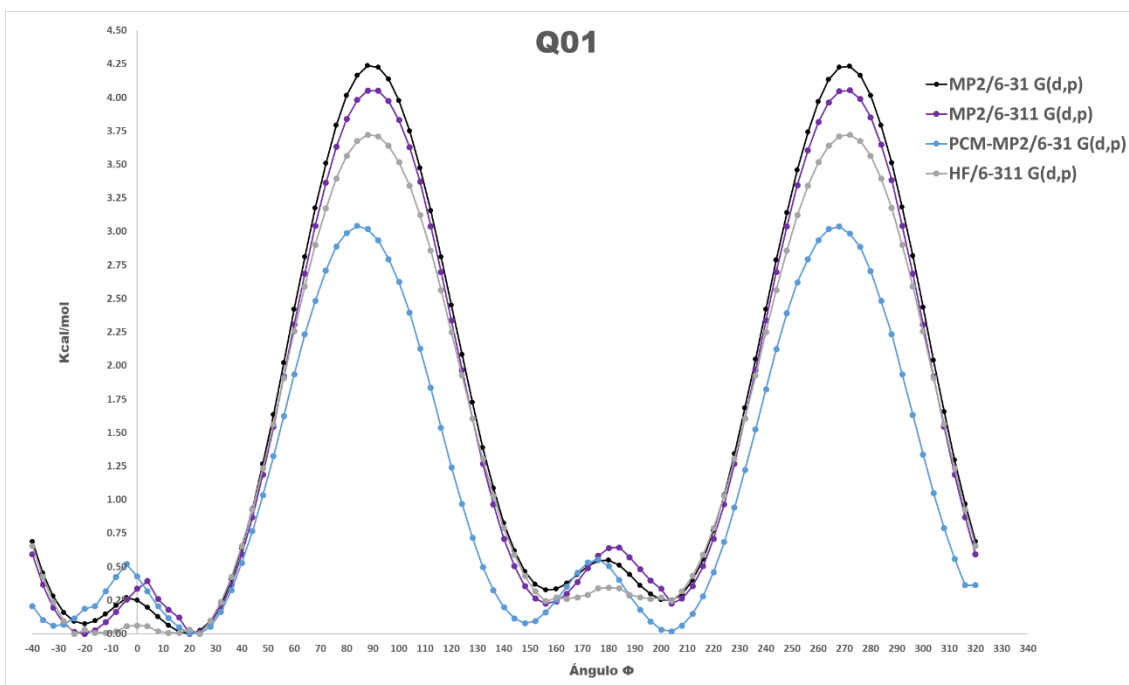


Figura 3.9 Perfiles energéticos de la conformación Q01 realizado con métodos MP2/SCRF y MP2, con bases 6-31G(d,p) y 6-311 G(d,p) únicamente para MP2 y HF.

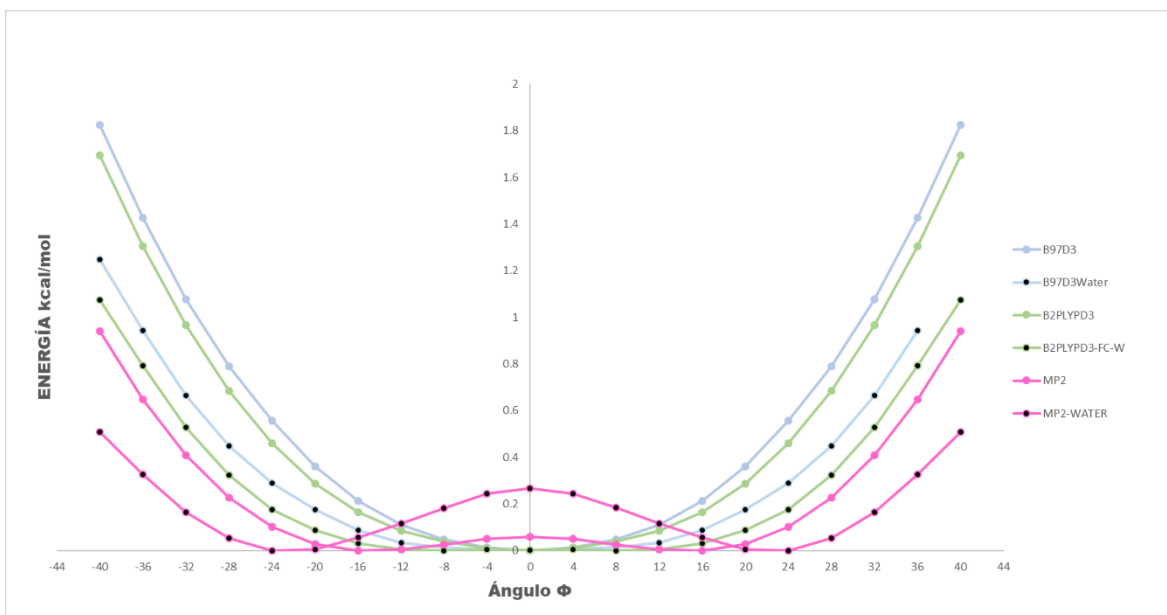


Figura 3.10 Escaneo de -40° a 40° de la configuración Q00 con los funcionales B2LYPD3, B97 y método MP2, con y sin solvente (SCRF-PCM), todos con base 6-31 G(d,p).

3.5 Influencia del medio ambiente. Monohidratación en el anillo B de la molécula de quercetina

Las energías de interacción con las moléculas de agua como donadores y aceptores para los hidroxilos OH3' y OH4' de Quercetina se evaluaron utilizando las estructuras Q000S, Q000A, Q001S y Q001A. Las estructuras optimizadas obtenidas se muestran en la Figura 3.11. En la tabla 5 mostramos los valores de energía obtenidos al optimizar utilizando el método MP2/6-31G(d, p) y con el mismo método, pero aplicando la corrección BSSE en cada paso de optimización.

Como se puede ver en la Figura 3.11, tanto la orientación de las moléculas de agua como las distancias interatómicas en los enlaces de hidrógeno resultan diferentes si consideramos la corrección BSSE durante la optimización, incluso después de evaluar la corrección de energía de punto único en una estructura optimizada para MP2 el valor energético da como resultado el mismo valor. Por ejemplo, para Q001A que interactúa con OH3' como donante y Q000S que interactúa con OH4' como aceptor de enlace H, los valores de energía son los mismos, sin embargo, la orientación de las moléculas de agua es bastante diferente, también el resultado de O...Ow distancias en aproximadamente 0.5 Å más para estructuras BSSE optimizadas.

Tabla 3.5. Valores de energía y ángulo de torsión para complejos de quercetina con moléculas de agua en la proximidad a grupos OH3 'y OH4' obtenidos con el método MP2/6-3G (d, p).

	Q000S	Q000S	Q000A	Q000A	Q001S	Q001S	Q001A	Q001A
	+W(OH3')	+W(OH4')	+W(OH3')	+W(OH4')	+W(OH3')	+W(OH4')	+W(OH3')	+W(OH4')
MP2/6-31G(d,p) optimization								
MP2 energy in Hartrees	-1177.3460158	-1177.3354557	-1177.3413865	-1177.3344697	-1177.3365241	-1177.3324889	-1177.3325384	-1177.3329050
Counterpoise corrected energy in Hartrees	-1177.3381654	-1177.3297656	-1177.3355021	-1177.3287856	-1177.3287085	-1177.3272965	-1177.3267470	-1177.3286176
BSSE energy in Hartrees	0.0078504	0.0056913	0.0058844	0.0056842	0.0078157	0.0051924	0.0057914	0.0042874
Sum of monomers in Hartrees	-1177.3216610	-1177.3240412	-1177.3230309	-1177.3232617	-1177.3147968	-1177.3166910	-1177.3162965	-1177.3163461
Complexation energy (raw) in kcal/mol	-15.28	-7.16	-11.52	-7.03	-13.63	-9.91	-10.19	-10.39
Complexation energy (corrected) in kcal/mol	-10.36	-3.59	-7.83	-3.47	-8.73	-6.66	-6.56	-7.7
C3-C2-C1'-C2' torsion angle	30.59°	24.75°	26.48°	25.70°	29.28°	24.70°	25.98°	25.56°

	Q000S	Q000S	Q000A	Q000A	Q001S	Q001S	Q001A	Q001A
	+W(OH3')	+W(OH4')	+W(OH3')	+W(OH4')	+W(OH3')	+W(OH4')	+W(OH3')	+W(OH4')
MP2/6-31G(d,p) with BSSE corrected optimization								
Counterpoise corrected energy in Hartrees	-1177.3397338	-1177.3297656	-1177.3288576	-1177.3295535	-1177.3305017	-1177.3293855	-1177.3267470	-1177.3289756
BSSE energy in Hartrees	0.0055927	0.0056913	0.0036466	0.0037695	0.0055188	0.0036093	0.0057914	0.0036025
Sum of monomers in Hartrees	-1177.3221588	-1177.3240412	-1177.3164110	-1177.3233227	-1177.3151420	-1177.3168008	-1177.3162965	-1177.3164067
Complexation energy (raw) in kcal/mol	-14.54	-7.16	-10.1	-6.28	-13.1	-10.16	-10.19	-10.15
Complexation energy (corrected) in kcal/mol	-11.03	-3.59	-7.81	-3.91	-9.64	-7.9	-6.56	-7.89
C3-C2-C1'-C2' torsion angle	31.14°	24.45°	27.23°	25.86°	30.33°	24.73°	25.51°	25.54°
C3-C2-C1'-C2' torsion angle without water molecule	24.49°		25.76°		24.57°		25.27°	

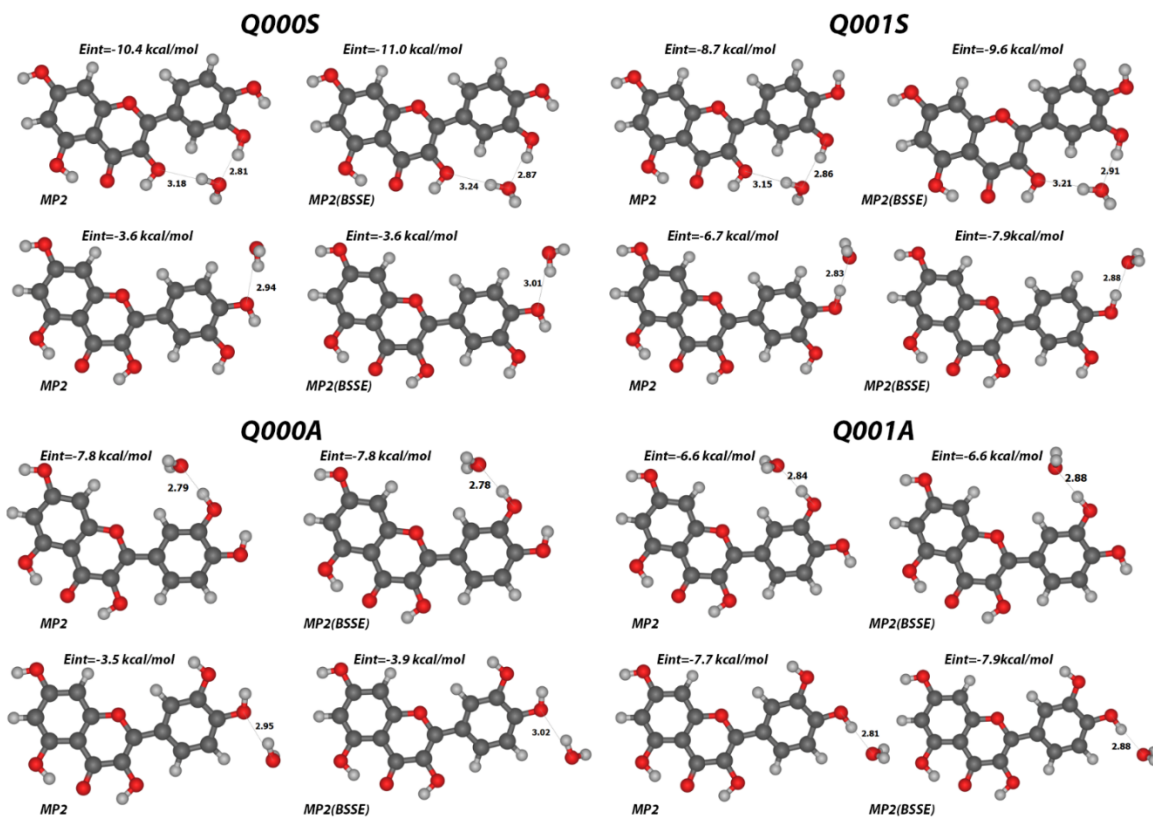


Figura 3.11. Complejos de quercetina y moléculas de agua optimizadas con el método MP2/6-31G(d, p) y MP2/6-31G (d, p) con BSSE. Las distancias entre los átomos de oxígeno del átomo de oxígeno del grupo OH de quercetina están marcadas en Å.

Para las estructuras Q000S y Q001S cuando interactúan con OH3', las moléculas de agua tienden a formar un "puente" entre los grupos hidroxilo OH3' y OH3. Estos complejos tienen los mayores valores de energía de -11.03 Kcal/mol y -9.64 kcal/mol. La diferencia de 1,4 kcal/mol entre estos valores se debe al hecho de la ausencia de un enlace H interno O4'-H4 '... O3' en el segundo caso. La misma influencia de este enlace H se observa comparando los complejos Q000A y Q001A con OH3' que interactúa con una molécula de agua como donante de enlace H, la energía es aproximadamente 1.3 kcal/mol más favorable para la estructura Q000A con O4'-H4 '... O3' enlace H.

Estos dos complejos son ejemplos de situaciones en las que el valor de energía (y no solo la posición de la molécula de agua) obtenido después de la optimización BSSE es diferente de la evaluación de energía de un solo punto para la estructura optimizada de MP2. Esta

diferencia es de casi 1 kcal/mol. La discusión consecuente se basa en valores de energía optimizados utilizando optimización con BSSE. Se pueden observar regularidades interesantes para el grupo OH4': cuando actúa como un donante de enlace H (como en Q001S + W (OH4') y Q001A + W (OH4')) la energía de complejo es -7.9 kcal/mol, mientras que cuando actúa como un aceptor (en Q000S + W (OH4') y Q000A + W (OH4')) estas energías son casi dos veces más bajas (3.59 y 3.91 kcal/mol respectivamente). Como se discutió anteriormente, la pérdida del enlace de hidrógeno interno es seguida por un cambio en la energía interna en alrededor de 4 kcal/mol, por lo tanto, el caso cuando una molécula de agua interactúe como un aceptor de enlace H sin el enlace interno es energéticamente más favorable que poseer un enlace H interno y tener una molécula de agua como donante. Esta podría ser una razón por la cual en las estructuras hidratadas experimentales se detectaron Q001A (en dihidrato) y Q001S (en monohidrato).

La influencia de la molécula de agua sobre el cambio en el ángulo de rotación del anillo B (C3-C2-C1'-C2') se puede ver en la Tabla 5. Excepto por la estructura Q001A, la interacción del grupo OH3' con la molécula de agua puede causar el cambio de este ángulo en hasta 5°, por el contrario, la interacción con OH4' casi no tiene efecto en la posición del anillo B en todos los conformadores estudiados.

3.6 Influencia del medio ambiente. Evaluación de las posiciones de las moléculas de agua en cristales y calculados

El análisis de los datos de la estructura cristalina para el dihidrato de Q y monohidrato de Q presentados en la Figura 12, permite discernir una red compleja de moléculas de agua que rodean cada molécula de quercetina. Para el dihidrato de Q (Figura 3.12a) podemos observar que los grupos OH3' y OH4' interactúan con dos moléculas de agua, una como aceptor y otra como donador del enlace de hidrógeno (enlace H). OH7 actúa como un donador de enlaces H, mientras que OH3, OH5 y O4 participan como aceptores de enlaces H con moléculas de agua. Para el monohidrato de Q, solo dos grupos hidroxilo interactúan con las moléculas de agua: OH3' como donante y O4 como aceptor. También hay enlaces de hidrógeno entre las moléculas vecinas de quercetina, en la forma en que hay un par donador-receptor más en el monohidrato que en el dihidrato.

Los datos experimentales para los espectros ¹³C CP-MAS RMN para el dihidrato de quercetina fueron publicados primero por Wawer [21] y luego por Olejniczak [10] y Filip [11], los dos últimos trabajos presentan valores muy cercanos. Los datos reportados en [10]

se utilizan para la comparación en este estudio, mientras que para las asignaciones espectrales se adoptan las líneas C5/C9 intercambiadas propuestas en [11].

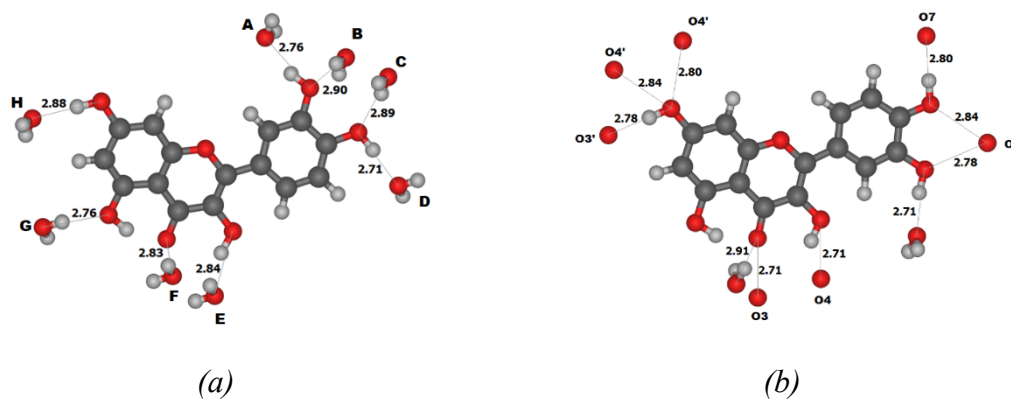


Figura 3.12. Moléculas de agua alrededor de la molécula de Quercetina Q001 anti tal y como se encuentran en la estructura del cristal dihidratado [1,2] y monohidratado [3]. Las distancias de los oxígenos a la quercetina están dadas en Å.

Tabla 3.6. Valores Isotrópicos de los desplazamientos químicos para la Quercetina dihidratada $^{13}\text{C } \delta_{\text{iso}}(\text{ppm})$ [10] y el apantallamiento teórico $^{13}\text{C } \sigma_{\text{iso}}(\text{ppm})$ calculados con GIAO B3PW91/6-311G** para la conformación Q01-anti con moléculas de agua de acuerdo a la figura 3.12a

Atom	$^{13}\text{C } \delta_{\text{iso}}$ [10]	$^{13}\text{C } \sigma_{\text{iso}}$				
		Q001A	Q001A + A, D	Q001A + H	Q001A + A, D, H	Q001A + A to H
C2	148.5	40.1	37.7	40.9	38.3	34.6
C3	135.8	46.5	47.4	46.6	47.6	46.4
C4	174.8	12.4	12.8	12.6	12.9	12.1
C5	155.5	27.2	27.3	27.0	27.1	26.4
C6	96.6	88.3	89.1	88.9	89.8	91.2
C7	164.4	20.2	21.1	17.5	18.5	17.2
C8	96.5	92.1	92.3	91.2	91.4	93.3
C9	157.7	19.3	19.5	19.8	20.0	22.6
C10	102.1	82.5	82.4	83.4	83.3	83.1
C1'	122.5	59.8	62.6	59.5	62.2	60.2
C2'	112.7	73.1	72.8	73.1	72.8	73.0
C3'	142.1	37.6	35.4	37.8	35.5	39.1
C4'	146.7	35.6	32.2	36.0	32.6	35.9
C5'	116.3	69.3	69.7	69.5	69.9	71.0
C6'	126.5	60.0	60.9	60.3	61.1	61.0

Con el fin de evaluar la influencia de la molécula de agua en los espectros ^{13}C CP-MAS NMR para el dihidrato de quercetina, nos centramos en la correlación experimental de $^{13}\text{C } \delta_{\text{iso}}$ contra $^{13}\text{C } \sigma_{\text{iso}}$ teórica, calculando el $^{13}\text{C } \sigma_{\text{iso}}$ para diferentes arreglos de moléculas de agua (los subconjuntos de red de ocho moléculas de agua presentada en la Figura 12a). Para el cálculo teórico de $^{13}\text{C } \sigma_{\text{iso}}$ empleamos el mismo método que en [10] (B3PW91/6-311G **) para hacer una comparación más directa con sus datos. Los resultados se presentan en la tabla 3.6.

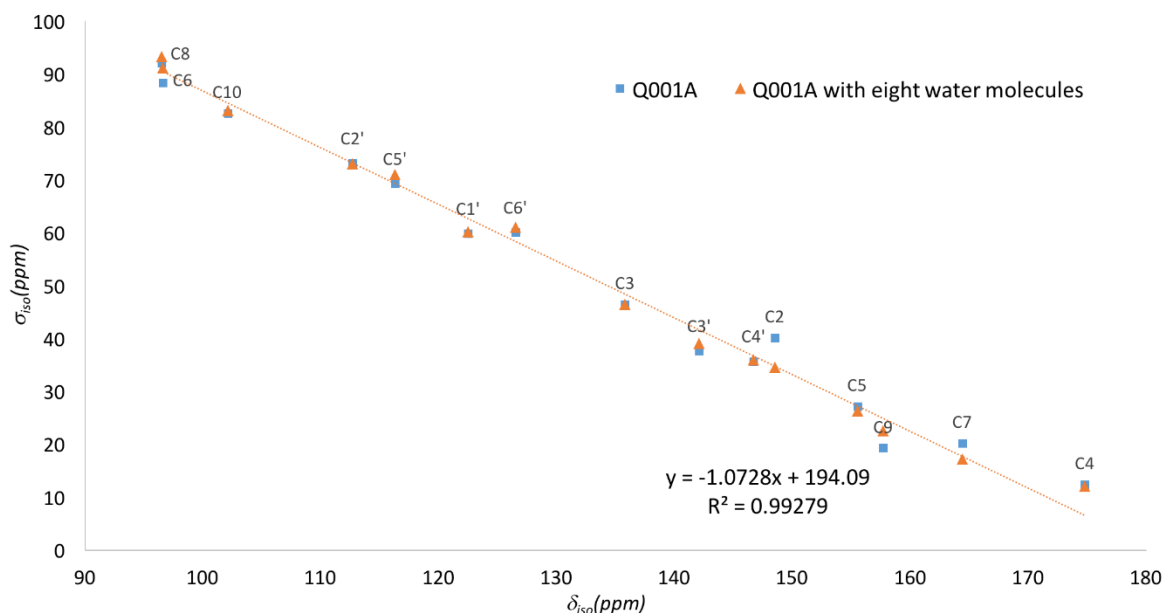


Figure 3.13. Valores Isotrópicos experimentales ^{13}C δ_{iso} (ppm) [4] para la Quercetina dihidratada versus el apantallamiento teórico ^{13}C σ_{iso} (ppm) calculado con GIAO B3PW91/6-311G** para la conformación Q00001-anti como en la Fig. 4a.

Como se esperaba, los parámetros de apantallamiento calculados para las moléculas Q001A individuales tienen el mismo valor que en [10], excepto para los átomos C5 y C9. Como se puede ver en la Tabla 6, en el ejemplo de los grupos OH3', OH4' y OH7, la adición de moléculas de agua que actúan como aceptores del enlace de hidrógeno al lado de ellos afecta principalmente el desplazamiento de su carbono más cercano (C3', C4' o C7 correspondientemente) bajándolo en aproximadamente 2.5 ppm.


Las interacciones como donadores de HO3' y HO4' con dos moléculas de agua también disminuyen el desplazamiento de C2 y aumentan el C1' en aproximadamente los mismos valores. En la Figura 13 presentamos ^{13}C δ_{iso} [10] versus ^{13}C σ_{iso} apantallamiento teórico (ppm) calculado para Q001A aislado y con las ocho moléculas de agua a su alrededor, como se reporta en el cristal de Q dihidrato [17,18]. El intercambio de las líneas C5/C9 aumentó la correlación de $R^2 = 0.9826$ reportado en [10] a $R^2 = 0.98639$. La adición de ocho moléculas de agua eleva $R^2 = 0.99279$ (la línea de tendencia y su ecuación se muestran en la Figura 13), principalmente debido a los cambios producidos para los cambios C2, C7 y C7. Además, la diferencia entre C6/C8 se redujo. Se informó que esta pequeña diferencia de C6/C8 junto con la gran diferencia de C2/C6 son las principales características distintivas entre las formas dihidratadas y no hidratadas de cristales de quercetina [10].


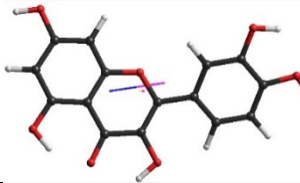


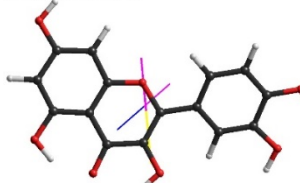

La influencia de tener varias moléculas de Q también se evaluó (junto con las moléculas de agua circundantes), estos cálculos mostraron que al agregar moléculas en el mismo plano prácticamente no tiene ningún efecto en los valores de los desplazamientos. Por otro lado, agregar moléculas en la forma de apilamiento sí afecta los valores de desplazamiento de los átomos de C de cada molécula. Sin embargo, si se consideran más de tres moléculas apiladas, los valores medios de $^{13}\text{C } \sigma_{\text{iso}}$ resultan muy cercanos a los obtenidos para una sola molécula Q con ocho moléculas de agua a su alrededor.

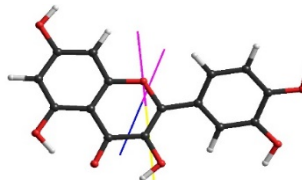
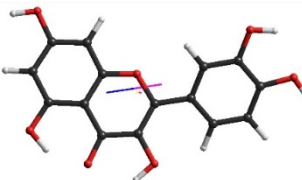
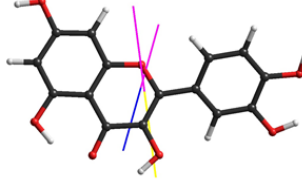
3.7 Evaluación de momento dipolar de las configuraciones más favorable por diferentes métodos

Antes de proceder a evaluación de posibles posiciones de dímeros de las moléculas de quercetina, se realizó un estudio comparativo de los momentos dipolares de las configuraciones más favorables reportadas anteriormente. El momento dipolar que se tomó en consideración para armar los dímeros fue el obtenido con cargas ESP, debido a que estas tienen mayor significado físico a diferencia de las cargas de Mulliken, no obstante, para cada estructura se hizo el análisis comparativo entre ambos momentos, las cargas tanto Mulliken como ESP se obtuvieron con GAUSSIAN y el Momento Dipolar ($\vec{\mu}$) se calculó con un programa elaborado en el este trabajo al cual se le denominó QCMDP, los resultados en Debyes (D) de los momentos y del ángulo entre ellos se muestran en la Tabla 3.7.

Tabla 3.7. Momentos dipolares de las configuraciones de la molécula de quercetina.

ESTRUCTURA	MOMENTO DIPOLAR $\vec{\mu}$ (D)				ÁNGULO
	QCMDP (Muliken)	QCMDP (ESP)	GAUSSIAN	$\Delta\vec{\mu}$ QCMDP vs GAUSSIAN	Θ (°)
Q001-A 	2.3874	1.6234	1.5514	0.0720	42.138

Q001-S 	6.1179	3.3822	3.3677	0.0145	13.385
Q011-A 	1.6949	2.6143	2.5667	0.0476	51.530
Q011-S 	6.9794	5.2484	5.2590	0.0106	23.265
Q100-A 	4.1267	5.5800	5.6091	0.0291	22.610
Q100-S 	4.2029	2.9391	2.9380	0.0011	55.929
Q101-A 	2.2938	3.5353	3.5194	0.0159	36.303

Q101-S 	6.5222	4.9189	4.9358	0.0169	27.208
Q111-A 	3.1236	5.3013	5.3050	0.0037	19.720
Q111-S 	7.9900	7.4879	7.5218	0.0339	24.096

La diferencia máxima entre el momento dipolar calculado con las cargas Muliken y cargas ESP corresponde a la estructura Q000S y es de aproximadamente 3 D, el ángulo de separación entre ambos es de 50.1°

De este análisis se puede concluir que el programa GAUSSIAN utiliza las cargas ESP para el cálculo del momento dipolar, ya que la diferencia entre los momentos obtenidos con GAUSSIAN y con FORTRAN tienen una diferencia máxima de 0.07 D, que corresponde a la estructura Q001A.

Con respecto a los ángulos de separación entre ambos momentos, el más pequeño es de 19.7 grados y corresponde a la estructura Q111A, y el más grande a 55.9° de la estructura Q100S

Debido a que las energías de interacción serían calculadas con AMBER el cuál asigna cargas RESP a los átomos de las diferentes estructuras fue necesario realizar el cálculo del momento dipolar con el mismo programa en FORTRAN con que se habían realizado los cálculos anteriores, y así corroborar que esta variante no afectaría el criterio de construcción de los dímeros. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 8.

Tabla 3.8. Momentos dipolares de las configuraciones de la molécula de quercetina calculados utilizando carga ESP y RESP.

ESTRUCTURA	$\vec{\mu}$ ESP (D)	$\vec{\mu}$ RESP (D)	$\Delta\vec{\mu}$
Q111s	7.48785	7.52663	0.03878
Q100a	5.58004	5.59258	0.01254
Q111a	5.30129	5.26603	0.03526
Q011s	5.24838	5.25924	0.01086
Q101s	4.91894	4.93026	0.01132
Q000a	4.23637	4.25514	0.01877
Q101a	3.53534	3.49367	0.04167
Q001s	3.38223	3.39997	0.01774
Q100s	2.93911	2.90691	0.03220
Q011a	2.61426	2.56159	0.05267
Q001a	1.62343	1.58359	0.03984
Q000s	1.09155	1.05447	0.03708

Se puede observar que la diferencia entre el momento obtenido con cargas ESP y cargas RESP no varía en más de 0.05 D por lo tanto a pesar de que los dímeros se construyeron usando la orientación del momento dipolar calculado con cargas ESP sigue siendo válido a pesar de que en AMBER las cargas asignadas sean RESP.

3.8 Análisis de los orbitales naturales de enlace NBO: interacciones donor-aceptor en las interacciones con moléculas de agua

Se trabajó en un análisis de tipo NBO de las estructuras Q00 con moléculas de agua en las regiones contiguas a O3' y O4' en las estructuras tanto syn como anti, esto atendiendo a la recomendación por parte del arbitraje del artículo enviado para la publicación.

El análisis de orbitales naturales de enlace, es el estudio de interacciones entre diferentes enlaces en la molécula, ya sean intra o intermoleculares que sirven de base para evidenciar conjugaciones y transferencias de carga en el sistema molecular. La interacción entre los orbitales donantes y orbitales aceptores de electrones se puede cuantificar a través de la energía de interacción hiperconjugativa dada por la ecuación:

$$E^2 = \Delta E_{i,j} = -q_i \frac{F(i,j)^2}{\varepsilon_i - \varepsilon_j}$$

Donde $F(i,j)$ es la matriz de Fock de segundo orden entre los orbitales NBO i y j , $(\varepsilon_i - \varepsilon_j)$ es la diferencia de energía entre los orbitales NBO i y j , por último q_i es la densidad electrónica del orbital.

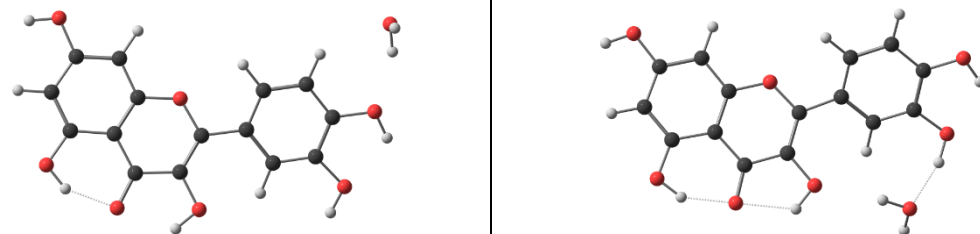
Valores altos de E^2 significan mayores interacciones entre donadores y aceptores de electrones.

Nuestro objetivo era ampliar el análisis comparativo entre cálculos con y sin BSSE, sin embargo, los cálculos NBO con BSSE no pudieron alcanzarse al parecer por falta de recursos computacionales.

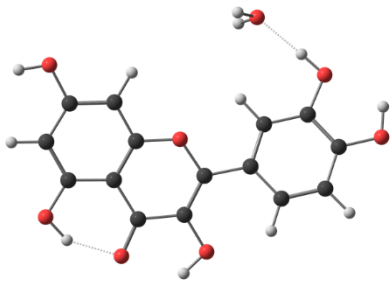
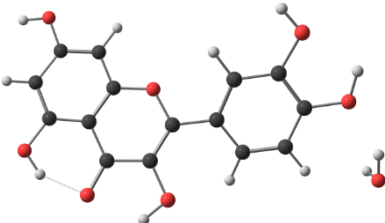
Al realizar el análisis del cálculo NBO de la molécula de quercetina de las configuraciones Q000-SYN y Q000-ANTI, monohidratadas en las regiones adyacentes a O3' y O4', se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 3.9. Análisis NBO de la estructura Q000S y Q000A.

Q000-SYN

		E^2	$\varepsilon_i - \varepsilon_j$	$F(i,j)$
Donador NBO (i)	Aceptor NBO (j)	(kcal/mol)	(a.u.)	(a.u.)
OH-3'	OW	19.89	1.49	0.154
OH-4'	OW	7.28	1.66	0.098

Q000-ANTI

				
Donador NBO (<i>i</i>)	Aceptor NBO (<i>j</i>)	E^2 (kcal/mol)	$\epsilon_i - \epsilon_j$ (a.u.)	$F(i, j)$ (a.u.)
OH-3'	OW	22.81	1.56	0.168
OH-4'	OW	7.28	1.66	0.098

Como era de esperarse la energía de la molécula monohidratada en O4' es la misma independientemente de la posición del anillo B, por otro lado, las energías cuando el agua se encuentra en posición cercana a O3' es aproximadamente tres veces más alta.

No hubo ninguna variación en la energía para la monohidratación en O3', es decir, las energías hasta ahora son las mismas tanto para la configuración *syn* como para la configuración *anti*.

El análisis de las moléculas de estudio con cálculos NBO es de gran utilidad para ampliar la caracterización y clasificación de los isómeros de flavonoides, de la misma forma permitirá realizar un análisis comparativo entre las diferencias de energía obtenidas para los distintos isómeros, (lo que llamábamos energías de interacción) y las energías intramoleculares de cada estructura. Como ejemplo se realizó la comparación de la interacción entre el enlace intramolecular entre los grupos hidroxilo O4' y O3', en configuración *anti* y monohidratada en O3' y en O4'. Los resultados se muestran en la Tabla 3.10, en donde se puede notar que la diferencia de energía fue aproximadamente media kilocaloría por mol.

Tabla 3.10. Análisis NBO de la estructura Q000A

Q000-ANTI				
Donador NBO (<i>i</i>)	Aceptor NBO (<i>j</i>)	E^2 (kcal/mol)	$\epsilon_i - \epsilon_j$ (a.u.)	$F(i, j)$ (a.u.)
O4'	O3' (W-O3')	3.89	1.57	0.7
O4'	O3' (W-O4')	3.28	1.61	0.65

3.9 Elección de las posibles configuraciones de dímeros de quercetina.

Para la construcción de los dímeros de quercetina que se utilizaran para simular la interacción con la proteína, se tomó como referencia la orientación de momento dipolar calculado a partir de las cargas ESP. Los dímeros se forman de acuerdo con la estructura experimental reportada en el artículo de Wisseman [7] el cual se muestra en la Figura 3.14.

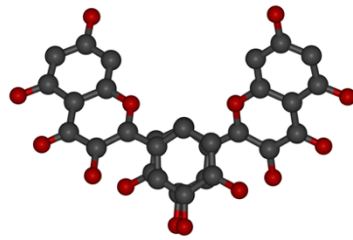
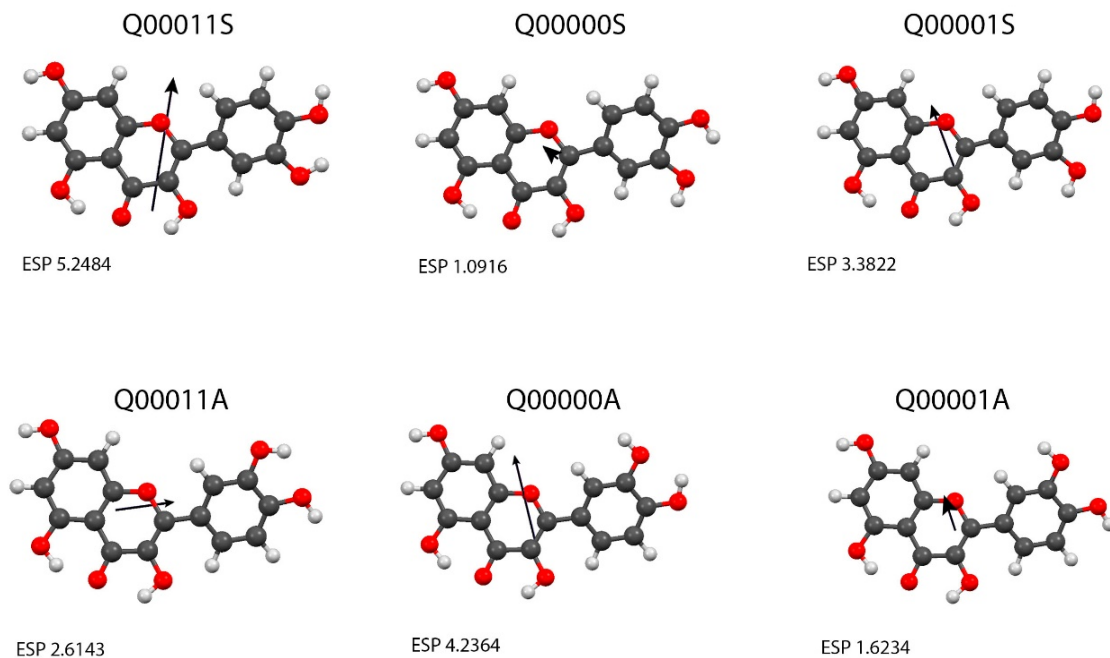


Fig 3.14. Estructura experimental del dímero de *Q*



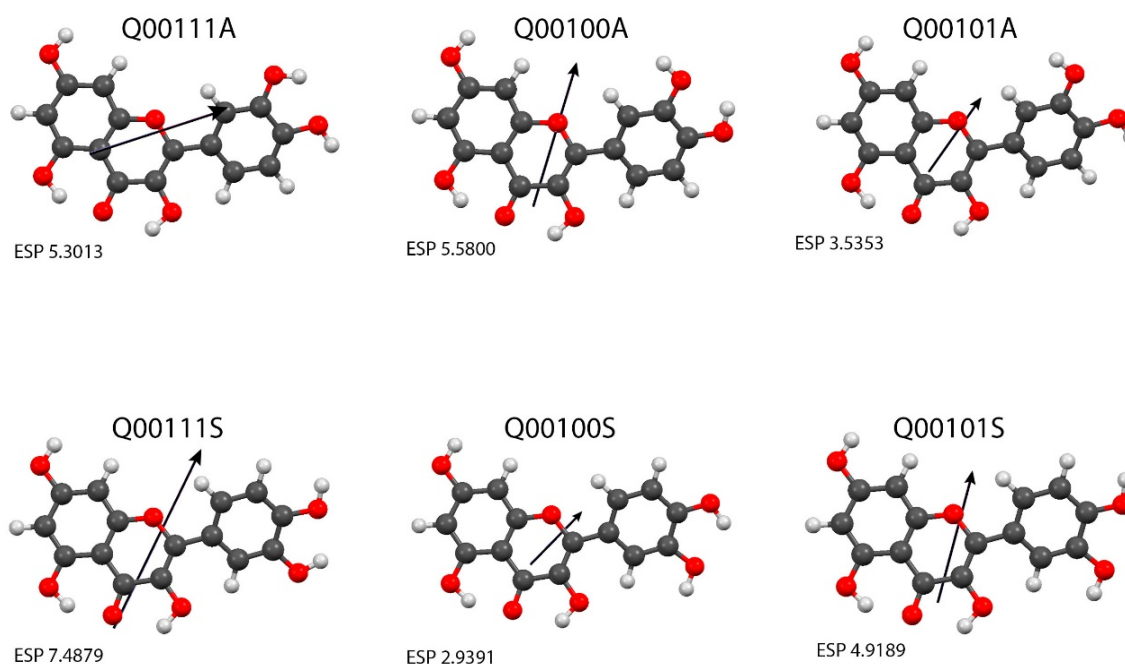


Figura 3.15 Valores y dirección del momento dipolar para las diferentes configuraciones de quercetina.

La dirección de los momentos dipolares, calculados para las diferentes configuraciones de quercetina se muestran en la Figura 3.15, los valores de momento dipolar se encuentran en la parte inferior y están dados en unidades de Debyes.

Los dímeros se construyeron bajo el criterio de la orientación del momento dipolar en las dos moléculas de quercetina, las configuraciones de los dímeros se ordenaron en tres grupos: dímeros cuyos momentos dipolares fueran antiparalelos, dímeros con momentos dipolares paralelos, y dímeros que hicieran algún ángulo de alrededor de 45°. En la Tabla 1 se muestra los tres grupos.

Tabla 3.11 Dímeros de quercetina DQ ordenados de acuerdo con el criterio dado en el texto.

$\vec{\mu}$ ANTIPARALELO	$\vec{\mu}$ PARALELO	$\vec{\mu}$ CON ÁNGULO
DQ111a111a	DQ111s111a	DQ100s100a
DQ011a100a	DQ000s000s	DQ101s101a
DQ011s011a	DQ000s001s	DQ100s101s
DQ011s111a	DQ000s000a	
DQ111s011a	DQ000s001a	
DQ101s111a		
DQ100s111a		
DQ100s011s		
DQ100s111s		
DQ011a101a		
DQ111a101a		
DQ101s011a		
DQ100s100s		
DQ100s101a		
DQ000a000a		
DQ101a101a		
DQ101s101s		
DQ111s111s		
DQ001s001s		

Una vez contruidos los dímeros se realizó la optimización con AMBER utilizando los campos de fuerzas AMBER94 y GAFF. Se obtuvo la energía de optimización para cada uno de los dímeros y posteriormente se calculó la energía de interacción. En la Tabla 3.12 y 3.13 se reportan los momentos dipolares resultantes del dinero, los valores de la energía de interacción E_i entre las moléculas de quercetina que forma el dinero y los valores de la energía E_T para los dímeros paralelos y antiparalelos, con los dos campos de fuerzas. En la tabla 3.14 se tiene los dímeros con un ángulo entre los planos del dímero

Tabla 3.12 Momentos dipolares y energías para los dímeros de quecetina antiparalelos

ANTIPARALELOS					
DÍMERO	$\vec{\mu}$ (D)	E_i (Kcal/mol)		E_T (Kcal/mol)	
		AMBER	GAFF	AMBER94	GAFF
DQ101s111a	5.110115	-28.159	-27.691	-96.537	-98.643
DQ111a111a	5.301290	-23.369	-22.993	-102.45	-104.32
DQ011a101a	3.074800	-23.122	-22.954	-87.941	-90.283
DQ111a101a	4.418315	-21.874	-21.456	-86.921	-89.073
DQ100s111a	4.120200	-21.801	-18.267	-94.472	-93.384
DQ100s111s	5.213480	-20.188	-19.483	-93.865	-95.695
DQ011s011a	3.931320	-20.093	-20.996	-100.82	-103.91
DQ100s011s	4.093745	-19.507	-20.481	-94.058	-97.477
DQ011a100a	4.097150	-19.194	-19.313	-102.26	-104.69
DQ011s111a	5.274835	-18.473	-19.087	-99.863	-102.72
DQ111s011a	5.051055	-18.327	-18.919	-97.671	-100.55
DQ101s011a	3.766600	-18.321	-19.823	-86.626	-90.640
DQ100s100s	2.939110	-18.315	-17.834	-83.658	-85.833
DQ100s101a	3.237225	-17.018	-17.517	-76.430	-79.691
DQ000a000a	4.236370	-19.488	-19.469	-99.473	-101.78
DQ101a101a	3.535340	-21.317	-29.588	-73.677	-84.833
DQ101s101s	4.918940	-19.468	-19.240	-76.962	-79.635
DQ111s111s	7.487850	-20.778	-21.149	-100.90	-103.71
DQ001s001s	3.382230	-19.080	-19.427	-83.020	-86.057

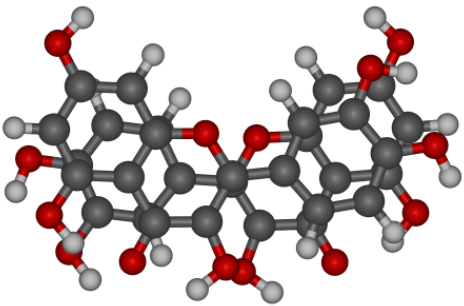
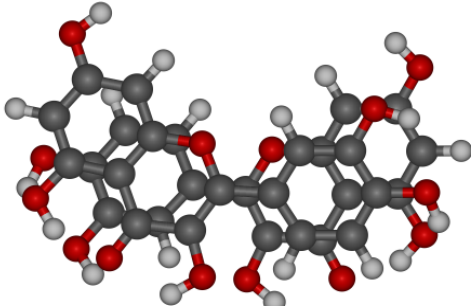
Tabla 3.13 Momentos dipolares y energías para los dímeros de quecetina paralelos

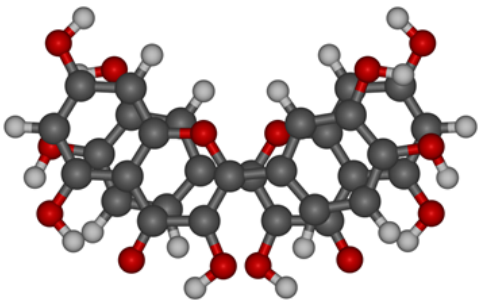
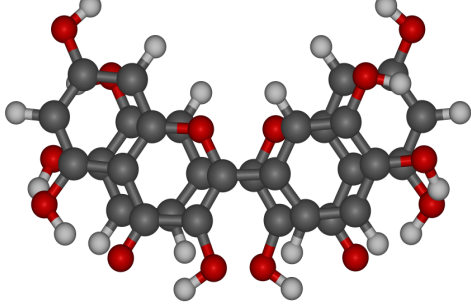
PARALELOS					
DÍMERO	$\vec{\mu}$ (D)	E_i (Kcal/mol)		E_T (Kcal/mol)	
		AMBER94	GAFF	AMBER94	GAFF
DQ111s111a	6.394570	-20.831	-20.536	-100.22	-102.27
DQ000s000s	1.091550	-17.834	-18.299	-91.544	-94.452
DQ000s001s	2.236890	-18.415	-18.837	-88.040	-91.019
DQ000s000a	2.663960	-19.011	-18.834	-95.945	-98.149
DQ000s001a	1.357490	-18.533	-22.193	-81.372	-87.583
ÁNGULO					
DQ100s100a	4.259575	-20.163	-18.078	-97.119	-97.607
DQ101s101a	4.227140	-28.821	-24.613	-83.622	-82.307
DQ100s101s	3.929025	-19.141	-23.199	-81.654	-88.481

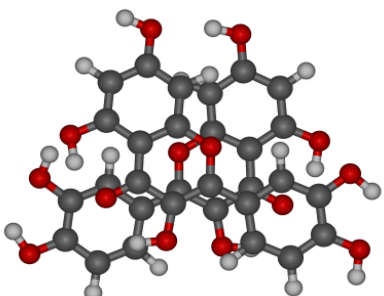

Los dímeros remarcados con negritas son aquellos con energía total y energía de interacción mínima y máxima. Estos mínimos serán considerados para interactuar con la proteína. En la Figura 3.16 mostramos la estructura de los principales dímeros optimizados con los campos de fuerzas AMBER 94 y GAFF.

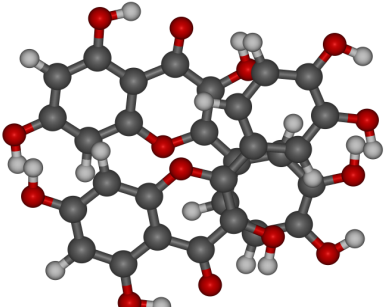
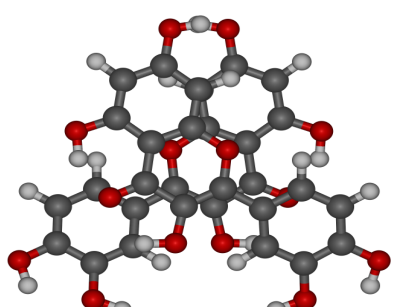


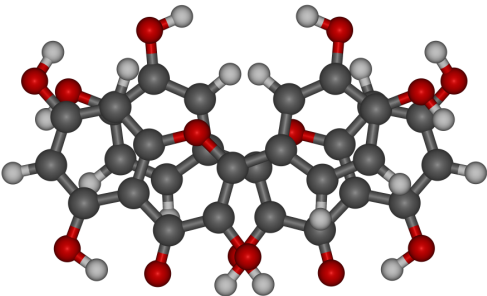
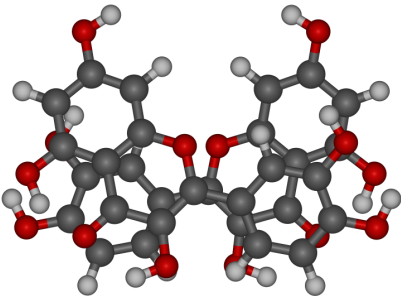
Figura 3.16 Estructuras de los dímeros optimizados de quercetina para interactuar con la proteína IRE1

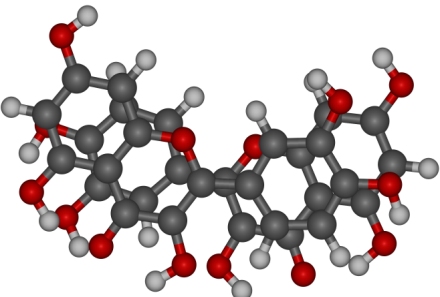
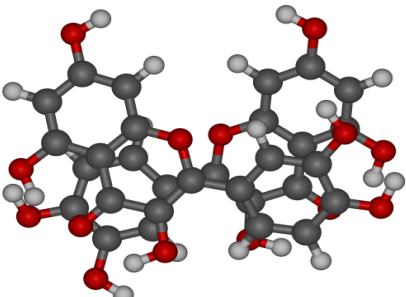
DQ101S111A		
		
AMBER94		GAFF
Energía del Dímero (Kcal/mol)	-96.537	-98.643
E. Interacción (Kcal/mol)	-28.159	-27.691
Momento Dipolar Individual (Debyes)	4.9358	5.305

DQ111A111A		
		
AMBER94		GAFF
Energía del Dímero (Kcal/mol)	-102.45	-104.32
E. Interacción (Kcal/mol)	-23.369	-22.993
Momento Dipolar Individual (Debyes)	5.305	5.305

DQ011A100A			
 <p>AMBER94</p>		 <p>GAFF</p>	
Energía del Dímero (Kcal/mol)	-102.26		-104.69
E. Interacción (Kcal/mol)	-19.194		-19.313
Momento Dipolar Individual (Debyes)	5.5667		5.6091

DQ100S100S			
 <p>AMBER94</p>		 <p>GAFF</p>	
Energía del Dímero (Kcal/mol)	-83.658		-85.833
E. Interacción (Kcal/mol)	-17.834		-17.834
Momento Dipolar Individual (Debyes)	2.938		2.938

DQ100S100S			
 <p>AMBER94</p>		 <p>GAFF</p>	
Energía del Dímero (Kcal/mol)	-73.677		-84.833
E. Interacción (Kcal/mol)	-21.317		-29.588
Momento Dipolar Individual (Debyes)	2.9375		2.9375

DQ101S101A			
 <p>AMBER94</p>		 <p>GAFF</p>	
Energía del Dímero (Kcal/mol)	--83.622		-82.307
E. Interacción (Kcal/mol)	-28.821		-24.613
Momento Dipolar Individual (Debyes)	4.9358		3.5194

Buscando una correlación entre los valores de la energía del dímero y el momento dipolar, se graficaron las energías vs momento dipolar, para cada campo de fuerzas, los resultados obtenidos están en las Figuras 3.17 y 3.18.

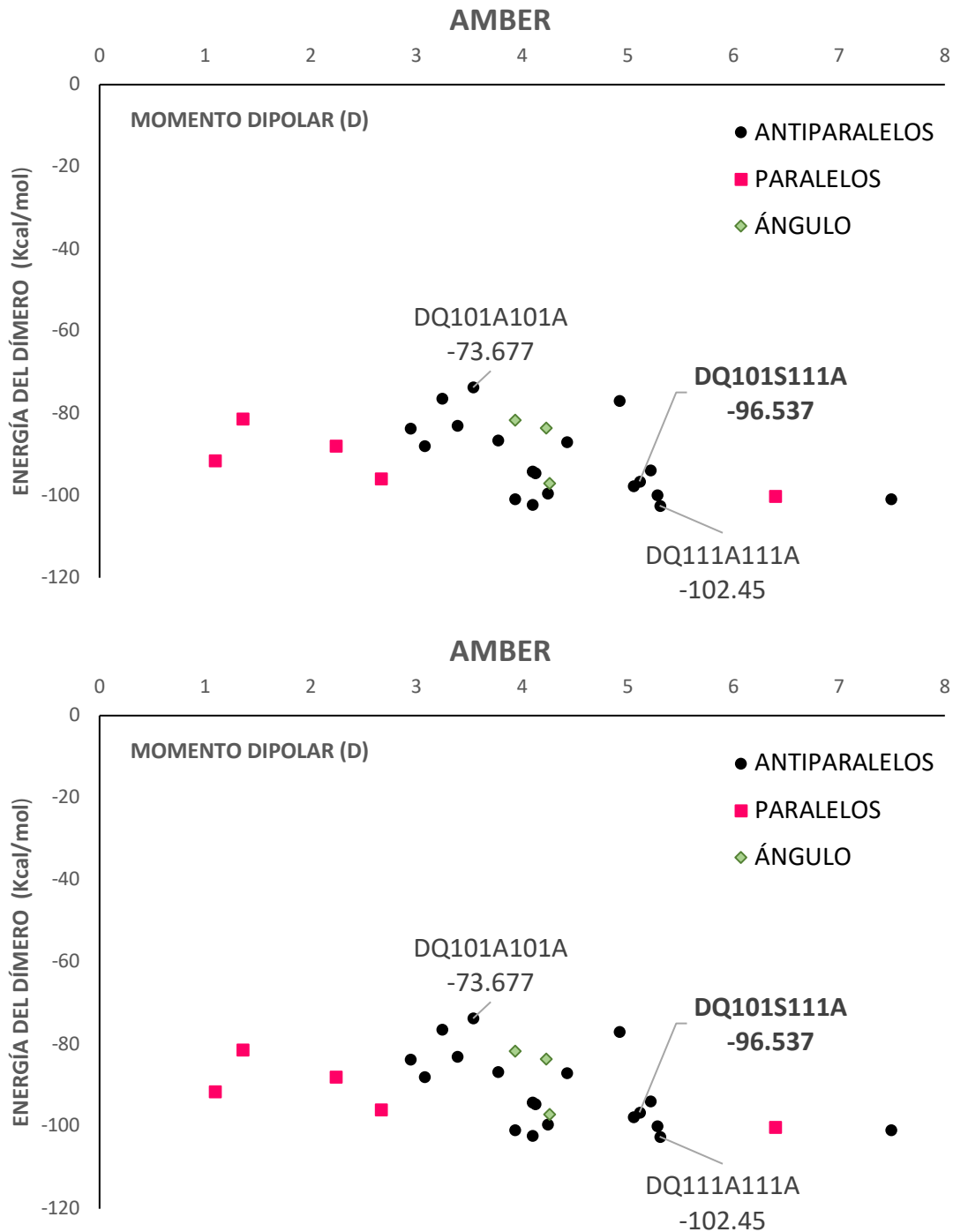


Figura 3.17. Gráfico de la relación de la energía del dinero con el momento dipolar, calculada con el campo de fuerza AMBER

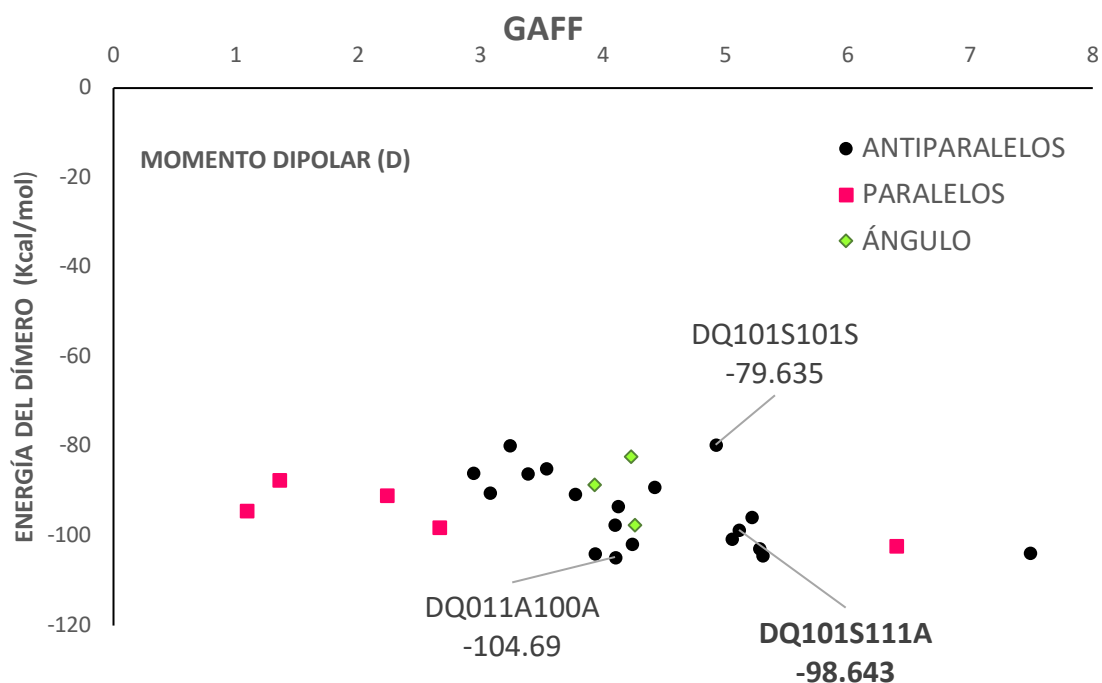


Figura 3.18. Gráfico de la relación de la energía del dímero con el momento dipolar, calculada con el campo de fuerza GAFF

Para los cálculos realizados en ambos campos de fuerza es posible observar que las estructuras con mínima energía corresponden en su mayoría a los dímeros con momento dipolar antiparalelo, y que sus valores de energía están alrededor de 100-104 kcal/mol, las energías más altas se encuentran entre 73-85 kcal/mol y en general la mayoría están en un rango de 80-100 Kcal/mol.

Se realizaron también las gráficas correspondientes a la energía de interacción entre las moléculas para cada dímero y el momento dipolar, en las Figuras 3.19 y 3.20.

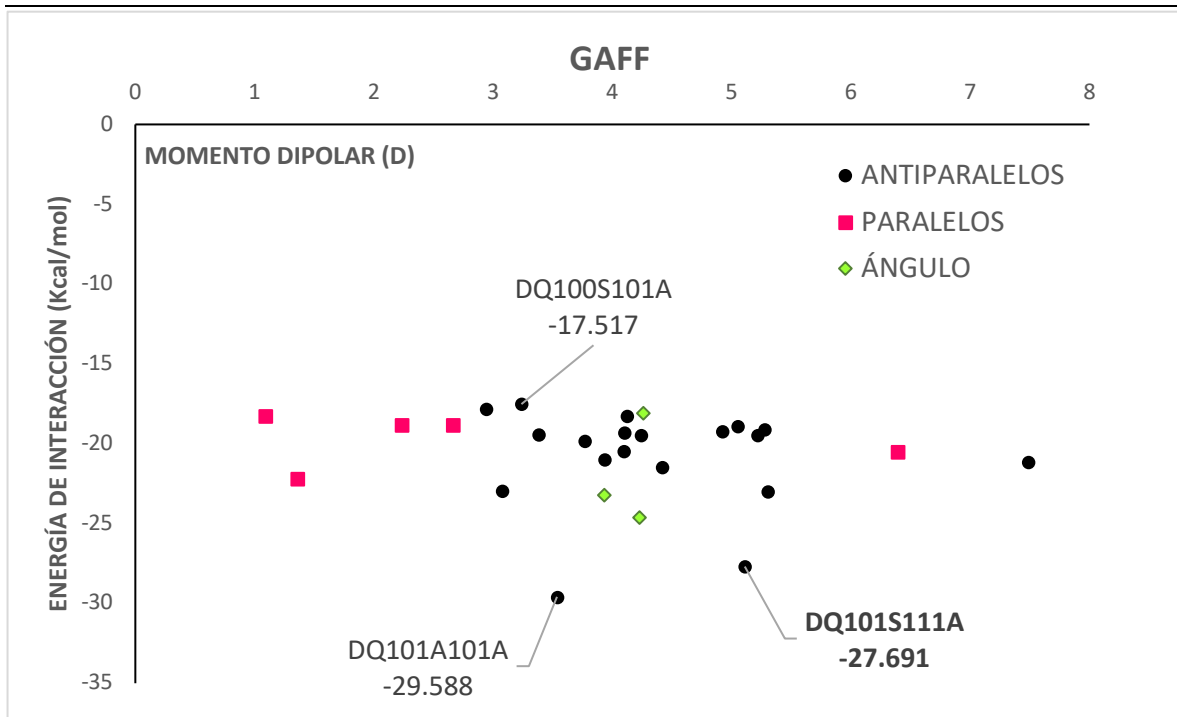


Figura 3.19. Gráfica de la relación de la energía de interacción en el dímero con el momento dipolar, calculada con el campo de fuerza GAFF

Se encontró que, para ambos campos, la energía más alta corresponde a los dímeros DQ100S100S con una energía de -17.018 Kcal/mol para el campo de fuerzas AMBER94 y DQ100S101A con -17.517 Kcal/mol para el campo de fuerzas GAFF. La energía más baja es para los dímeros DQ101S101A con momento dipolar a un ángulo de aproximadamente 45° con el campo de fuerzas AMBER94 y DQ101A101A con el campo de fuerzas GAFF y con un momento dipolar antiparalelo. En general las energías de interacción se encuentran entre -17 y -24 Kcal/mol.

De todos los dímeros estudiados el mejor candidato para simular la interacción con la proteína es el dímero: DQ101S111A con momento dipolar antiparalelo, cuya energía de interacción es de -28.1 y -27.7 Kcal/mol y energía total de -96.5 y -98.6 Kcal/mol para los campos AMBER94 y GAFF respectivamente y con momento dipolar promedio de 4.885 D.

Posteriormente se realizó un estudio más con el programa AMBER16 para el mismo dímero.

Dicho dímero se optimizó con métodos de HF implementados dentro del paquete GAUSSIAN con base 6-31 G(d,p), para hacer una comparación se optimizó también el dímero DQ011a100a, se eligió este por ser el que presentó menor energía con el análisis de MM en el campo de fuerzas Amber.

Se realizó una comparación entre los cálculos obtenidos con métodos de MM y con GAUSSIAN, y se obtuvo lo siguiente

AMBER				AMBER 16				GAUSSIAN HF (6-31)			
DQ101S111A											
E. Dímero	Mol. 1	Mol. 2	E. INTERACCIÓN	E. Dímero	Mol. 1	Mol. 2	E. INTERACCIÓN	E. Dímero	Mol.1	Mol. 2	E.INTERACCIÓN
-98.643	-30.35	-40.602	-27.691	-111.600	-37.367	-47.466	-26.767	-1377895.53	-688930.136	-688934.497	-30.89728425
DQ011A100A											
E. Dímero	Mol. 1	Mol. 2	E. INTERACCIÓN	E. Dímero	Mol. 1	Mol. 2	E. INTERACCIÓN	E. Dímero	Mol. 1	Mol. 2	E. Ineracción
-104.69	-39.768	-45.609	-19.313	-119.520	-46.571	-52.768	-20.181	-1377894.66	-688934.758	-688934.395	-25.50555325

Figura 3.19. Comparación de estructura, energías totales y energías de interacción de dos dímeros de Quercetina con métodos de MM y EE, los resultados obtenidos están en Kcal/mol.

Como se puede observar, al realizar los cálculos con métodos de estructura electrónica, las dos moléculas de Quercetina se separan, y sus energías de interacción aumentaron en aproximadamente 5 Kcal/mol. Por lo cual posteriormente se procedió a realizar un análisis más detallado sobre el dímero dentro de la proteína IRE1.

3.10 Probables enlaces y los contactos cortos del dímero en el complejo con IRE1-RNAsa

La IRE1 se activa en forma de dímero cuando se acumulan las proteínas desdobladas, esta activación se había descubierto que ocurría con ayuda de ATP, sin embargo, con la presencia de un dímero de quercetina esta activación ocurre más rápidamente, que en ausencia de éste.

Se realizó la búsqueda de reportes del dímero de IRE1 y se localizaron 20 reportes en PDB data bank sobre dicha proteína, sin embargo, solo en el realizado por Wiseman et al [7] en 2010 se reporta el dímero de Quercetina y la comparación de activación con la presencia de ATP y otros flavonoides.

En un principio se realizó la formación de dímeros de Quercetina tomando como discriminante la orientación del momento dipolar, se realizó la optimización del dímero con métodos de Mecánica Molecular, implementados dentro del programa AMBER9 y con campo de fuerzas Amber y Gaff, de dicho análisis se seleccionó el dímero DQ101s111a para un análisis más detallado, por ser el que contaba con la menor diferencia entre su energía total y su energía de interacción.

Para poder realizar un análisis teórico sobre la estructura que debían tener las moléculas de quercetina interactuando con IRE1, se tomó como parámetro la formación de posibles puentes de hidrógeno y se obtuvo lo siguiente.

Se encontró que el oxígeno O7 de las Quercetinas hacen enlace con los aminoácidos Tirosina (Tyr184), Lisina (Lys117) y con Ácido Glútamico (Glu113) de IRE1 y por otra parte el oxígeno O3' de las Quercetinas se enlaza con la Serina (Ser109) de la misma proteína, también existe una interacción de tipo stacked entre el anillo C de cada Quercetina con la Fenilalanina (Phe).

En las figuras se pueden observar dichas interacciones de O7 de Q1 y Q2 con diferentes residuos de IRE1.

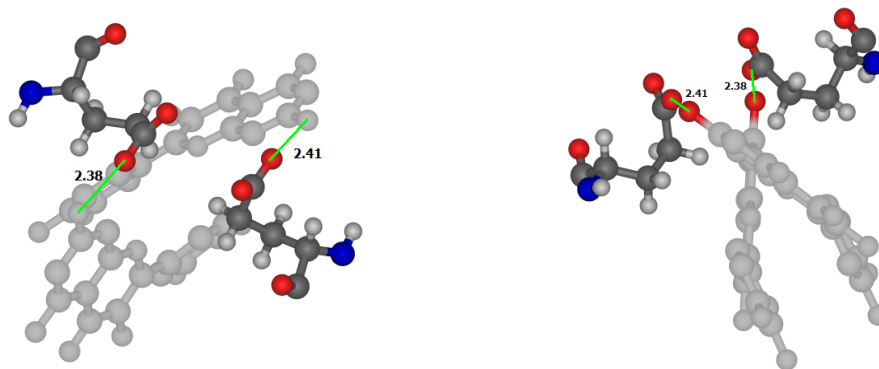


Figura 3.20. Dímero de Quercetina en interacción con Glu 113 de IRE1. Se indica el puente de hidrógeno que hace O7 de Q1 y Q2 respectivamente con O de la Glutamina

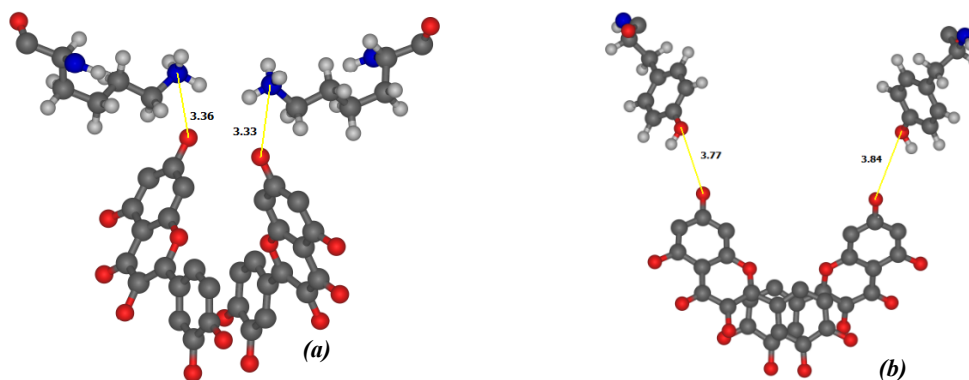


Figura 3.21. (a) Dímero de Quercetina en interacción con LYS117 de IRE1. Se indica el puente de hidrógeno que hace O7 de Q1 y Q2 respectivamente con N de la Lisina. (b) Dímero de Quercetina en interacción con TYR184 de IRE1. Se indica el puente de hidrógeno que hace O7 de Q1 y Q2 respectivamente con O de la Tirosina.

Con respecto a las interacciones de O3' de Q1 y Q2 respectivamente tenemos lo siguiente:

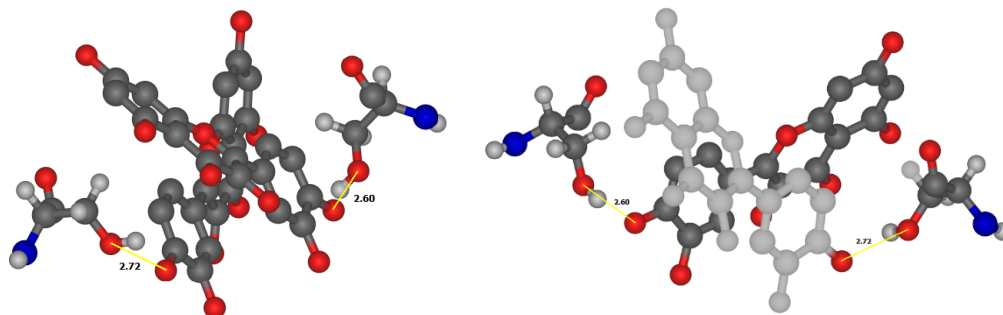


Figura 3.22. Dímero de Quercetina en interacción con SER109 de IRE1. Se indica el puente de hidrógeno que hace O3' de Q1 y Q2 respectivamente con O de la Serina.

Del análisis anterior se llegó a la conclusión de que definitivamente la configuración de la estructura de la Quercetina contaba con el Oxígeno O7 en posición 1, así como el Oxígeno O3' del anillo B también en posición 1.

Por otro lado, la estabilidad del dímero también se atribuye a enlace tipo staking que se muestra a continuación.

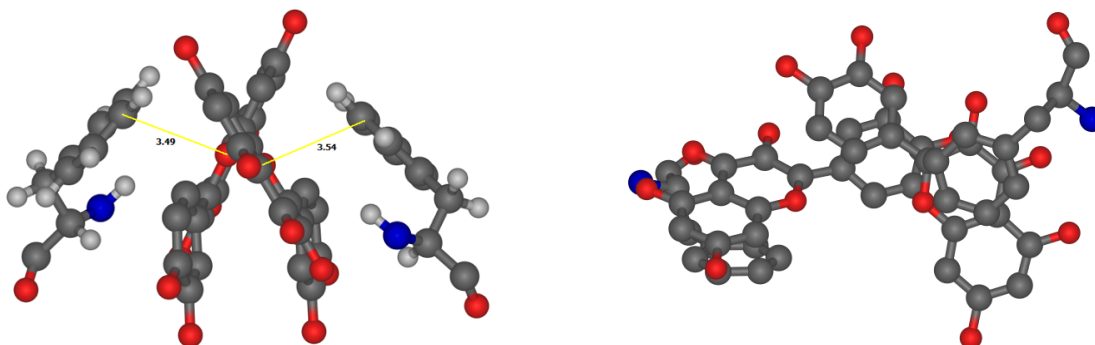


Figura 3.23 Dímero de Quercetina en interacción con PHE de IRE1, interacción de tipo staking del anillo C de Q1 y Q2 respectivamente con la Phenilalanina.

Posteriormente se procedió a realizar la formación de los dímeros y la energía de interacción entre ellos y se obtuvieron los siguientes resultados.

Tabla 14. Energías de Dímeros de Quercetina y Energías de interacción en Kcal/mol

DIMERO	E. DIM	E. Q1	E. Q2	E. INT.
DQ101a101a	-98.470	-34.733	-34.842	-28.895
DQ111s111s	-116.100	-48.415	-48.082	-19.603
DQ101s111a	-116.100	-37.367	-47.466	-31.267
DQ111s101a	-101.790	-48.223	-34.673	-18.894
DQ111s101s	-99.786	-48.415	-37.310	-14.061
DQ101s101a	-101.680	-37.338	-34.820	-29.522
DQ100a101s	-107.630	-52.487	-37.236	-17.907
DQ100a111s	-119.980	-52.487	-48.678	-18.815
DQ100a100a	-123.010	-52.487	-52.487	-18.036

De la tabla anterior podemos observar que la energía más alta corresponde la dímero formado por la estructura DQ100a100a con -123 Kcal/mol, sin embargo, su energía de interacción es de -18.036 Kcal/mol. La energía de interacción más alta corresponde al -29.5 Kcal/mol y es la correspondiente al dímero DQ101s101a.

Debido a que la energía de interacción es de suma importancia pues es un indicador de que tan estable es el dímero (a mayor energía más difícil separarlo) se propone para el futuro estudio de la interacción con IRE1 el dímero DQ101s101a.

Conclusiones

Se propuso un método de nomenclatura para los flavonoides, que podría ser aplicado de manera universal para todo el grupo de flavonas. En el caso de quercetina se comprobó que la configuración de mínima energía no depende del método de estudio de estructura electrónica (dentro de los más comunes). Las configuraciones más probables resultaron ser según los valores de su energía: Q000-SYN, Q100-SYN, Q000-ANTI, Q011-ANTI, Q111-ANTI, Q100-ANTI, Q011-SYN, Q111-SYN, Q001-SYN, Q001-ANTI, Q101-SYN, Q101-ANTI.

Al analizar la influencia de la molécula de agua se encontró que la energía de interacción cuando el agua actúa como aceptor de enlaces de hidrógeno es casi dos veces más favorable que cuando es donador. Por esta razón las configuraciones de tipo QX01 (que permiten la formación de dos complejos con dos moléculas de agua con OH4' y OH3' como donadores) son más frecuentemente encontradas en cristales de hidratos de quercetina. La presencia de agua hace que las configuraciones Q001-SYN, Q001-ANTI, Q101-SYN, Q101-ANTI sean más preferibles. El análisis NBO para el enlace interno en el anillo B da un valor de aproximadamente 1 kcal/mol menor que en nuestra evaluación por medio de la comparación de las energías internas de las configuraciones. Sin embargo, para las interacciones con la molécula de agua a nivel MP2/6-31G(d,p) las diferencias son más notables, en particular se predice que el valor de energía con OH3' donador puede ser tres veces mayor que para OH3' aceptor, esto nos hace sugerir como una propuesta muy interesante para que en el futuro, realizar el análisis NBO para las interacciones de dos y más moléculas de agua con flavonoides.

El análisis de los perfiles de rotación de anillo B muestran que al considerar el solvente implícito las diferencias en energía que se observan entre las orientaciones ANTI y SYN desaparecen para las configuraciones Q000, Q001 y Q011. Además, la barrera de la rotación disminuye ligeramente.

El momento dipolar de las configuraciones más favorables de quercetina varía desde 1.1D (Q000S) hasta 7.4D en Q111S. Para las configuraciones más probables de quercetina en presencia de moléculas de agua se encontró una variación menor de 1.6D (Q001A) hasta 4.9D (Q101S).

De las 27 configuraciones de dímeros formados con base en la orientación de sus momentos dipolares, con base en el análisis de su energía de interacción y los posibles enlaces con la proteína IRE1, hemos escogido el dímero DQ101s101a, el cual se propone para un futuro estudio de interacción con IRE1-RNAsa.

Referencias

- [1] A. T. Jan, M. R. Kamli, I. Murtaza, J. B. Singh, A. Ali, and Q. M. R. Haq, "Dietary Flavonoid Quercetin and Associated Health Benefits—An Overview," *Food Reviews International*, vol. 26, no. 3, pp. 302–317, Jun. 2010.
- [2] A. W. Boots, G. R. M. M. Haenen, and A. Bast, "Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical," *European Journal of Pharmacology*, vol. 585, no. 2–3, pp. 325–337, May 2008.
- [3] M. Pinelo, L. Manzocco, M. José Nuñez, and M. Cristina Nicoli, "Solvent effect on quercetin antioxidant capacity," *Food Chemistry*, vol. 88, no. 2, pp. 201–207, Nov. 2004.
- [4] Cornish, K. M., G. Williamson, and J. Sanderson. "Quercetin metabolism in the lens: role in inhibition of hydrogen peroxide induced cataract." *Free radical biology &*
- [5] A. W. Boots, M. Drent, V. C. J. de Boer, A. Bast, and G. R. M. M. Haenen, "Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis," *Clinical Nutrition*, vol. 30, no. 4, pp. 506–512, Aug. 2011.
- [6] M. Russo, C. Spagnuolo, I. Tedesco, S. Bilotto, and G. L. Russo, "The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies," *Biochemical Pharmacology*, vol. 83, no. 1, pp. 6–15, Jan. 2012.
- [7] R. L. Wiseman, Y. Zhang, K. P. K. Lee, H. P. Harding, C. M. Haynes, J. Price, F. Sicheri, and D. Ron, "Flavonol Activation Defines an Unanticipated Ligand-Binding Site in the Kinase-RNase Domain of IRE1," *Molecular Cell*, vol. 38, no. 2, pp. 291–304, Apr. 2010.
- [8] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, and M. Toscano, "Density functional computations of the energetic and spectroscopic parameters of quercetin and its radicals in the gas phase and in solvent," *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)*, vol. 111, no. 2–6, pp. 210–216, Mar. 2004.
- [9] S. Aparicio, "A Systematic Computational Study on Flavonoids," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 11, no. 5, pp. 2017–2038, May 2010.

- [10] S. Olejniczak and M. J. Potrzebowski, "Solid state NMR studies and density functional theory (DFT) calculations of conformers of quercetin Electronic supplementary information (ESI) available: TGA profiles for samples 1 and 2 and ^{13}C NMR shielding parameters. See <http://www.rsc.org/suppdata/ob/b4/b406861k/>," *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 2, no. 16, p. 2315, 2004.
- [11] X. Filip, I.-G. Grosu, M. Miclăuș, and C. Filip, "NMR crystallography methods to probe complex hydrogen bonding networks: application to structure elucidation of anhydrous quercetin," *CrystEngComm*, vol. 15, no. 20, p. 4131, 2013.
- [12] X. Filip and C. Filip, "Can the conformation of flexible hydroxyl groups be constrained by simple NMR crystallography approaches? The case of the quercetin solid forms," *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*, vol. 65, pp. 21–28, Feb. 2015.
- [13] A. M. Mendoza-Wilson, H. Santacruz-Ortega, y R. R. Balandrán-Quintana, «Spectroscopic and computational study of the major oxidation products formed during the reaction of two quercetin conformers with a free radical», *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 81, n.º 1, pp. 481-488, oct. 2011.
- [14] M. Scognamiglio, F. Temussi, B. D'Abrosca, y A. Fiorentino, «Comment on the paper: "Spectroscopic and computational study of the major oxidation products formed during the reaction of two quercetin conformers with a free radical"», *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 116, pp. 651-653, dic. 2013.
- [15] O. E. Kasende, V. de P. Nzuwah-Nziko, y S. Scheiner, «Interactions between temozolomide and quercetin», *Structural Chemistry*, vol. 27, n.º 5, pp. 1577-1588, oct. 2016.
- [16] E. Jabeen et al., «DFT predictions, synthesis, stoichiometric structures and anti-diabetic activity of Cu (II) and Fe (III) complexes of quercetin, morin, and primuletin», *Journal of Molecular Structure*, vol. 1150, pp. 459-468, dic. 2017.
- [17] M. Rossi, L. F. Rickles, y W. A. Halpin, «The crystal and molecular structure of quercetin: A biologically active and naturally occurring flavonoid», *Bioorganic Chemistry*, vol. 14, n.º 1, pp. 55–69, 1986.

-
- [18] G.-Z. Jin, Y. Yamagata, y K. Tomita, «Structure of quercetin dihydrate», *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, vol. 46, n.º 2, pp. 310–313, 1990.
- [19] S. Domagała, P. Munshi, M. Ahmed, B. Guillot, y C. Jelsch, «Structural analysis and multipole modelling of quercetin monohydrate – a quantitative and comparative study», *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, vol. 67, n.º 1, pp. 63-78, feb. 2011.
- [20] A. Ahmedova, K. Paradowska, y I. Wawer, «¹H, ¹³C MAS NMR and DFT GIAO study of quercetin and its complex with Al(III) in solid state», *Journal of Inorganic Biochemistry*, vol. 110, pp. 27-35, may 2012.
- [21] I. Wawer y A. Zielinska, «C-13 CP/MAS NMR studies of flavonoids», *Magn. Reson. Chem.*, vol. 39, n.º 7, pp. 374-380, jul. 2001.
- [22] L. Mammino and M. M. Kabanda, “Model structures for the study of acylated phloroglucinols and computational study of the caespitate molecule,” *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 805, no. 1, pp. 39–52, Mar. 2007.
- [23] M. M. Kabanda and L. Mammino, “The conformational preferences of acylphloroglucinols—a promising class of biologically active compounds,” *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 112, no. 23, pp. 3691–3702, Dec. 2012.
- [24] C. Møller y M. S. Plesset, «Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems», *Phys. Rev.*, vol. 46, n.º 7, pp. 618-622, oct. 1934.
- [25] U. Chandra Singh y P. A. Kollman, «An Approach to Computing Electrostatic Charges for Molecules», *Journal of Computational Chemistry*, vol. 5, pp. 129-145, abr. 1984.
- [26] J. R. Cheeseman, G. W. Trucks, T. A. Keith, y M. J. Frisch, «A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors», *The Journal of Chemical Physics*, vol. 104, n.º 14, pp. 5497-5509, abr. 1996.
- [27] S. F. Boys y F. Bernardi, «The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors», *Molecular Physics*, vol. 19, n.º 4, pp. 553-566, oct. 1970.

[28] Gaussian 09, Revision D.01,

M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria,
M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci,
G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian,
A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada,
M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima,
Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr.,
J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers,
K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand,
K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi,
M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross,
V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann,
O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski,
R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth,
P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels,
O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski,
and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

[29] Domagała, Sławomir, Parthapratim Munshi, Maqsood Ahmed, Benoit Guillot, y Christian Jelsch. «Structural analysis and multipole modelling of quercetin monohydrate - A quantitative and comparative study». *Acta crystallographica. Section B, Structural science* 67 (1 de febrero de 2011): 63-78. <https://doi.org/10.1107/S0108768110041996>.