



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

**Estudio computacional de las regularidades de la estructura espacial del G-Cuádruplex y de sus complejos con flavonoides**

Tesis presentada al  
**Posgrado en Ciencias (Física Aplicada)**

como requisito parcial para la obtención del grado de  
**Doctor en Ciencias**

Con especialidad en  
**(Física Aplicada)**

presenta  
**Juan Carlos Sánchez Pérez**

bajo la dirección de  
**Dra. Alexandra Deriabina**  
**Dr. Valeri Poltev**

Puebla, Pue.  
Agosto 2025



Estudiante: Juan Carlos Sánchez Pérez

## Comité

---

Dr. Eduardo González Jiménez

---

Dra. Dolores García Toral

---

Dr. Eduardo Moreno Barbosa

---

Dra. Verónica Domínguez Benítez

---

Dr. Juan Francisco Rivas Silva

---

Dr. Adrián Apolinar Hernández Santiago

---

Dra. Alexandra Deriabina

---

Dr. Valeri Poltev

---

# Índice

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Capítulo 1. Introducción.....</b>	<b>5</b>
1.1    El Ácido Desoxirribonucleico y sus orígenes.....	11
1.2    Estructura del G-Cuádruplex .....	13
1.3    Telomerasa y su mecanismo de acción.....	15
1.4    Parámetros geométricos de esqueleto azúcar-fosfato .....	17
<b>Capítulo 2. Flavonoides.....</b>	<b>19</b>
2.1    Descubrimiento de los Flavonoides.....	19
2.2    Estructura química de los flavonoides .....	20
2.3    Quercetina: El flavonoide más abundante .....	21
<b>Capítulo 3. Metodología .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1    Mecánica Molecular .....</b>	<b>22</b>
3.1.1    Principios físicos.....	22
3.1.2    Campos de fuerzas .....	23
3.1.3    Términos enlazantes .....	24
3.1.4    Archivos de entrada.....	26
3.1.5    Parámetros de Lennard-Jones.....	27
3.1.6    Interacciones Electroestáticas.....	28
3.1.7    Potencial Poltev.....	29
3.1.8    Interacciones de apilamiento en el ADN.....	30
<b>3.2    Métodos de Estructura Electrónica.....</b>	<b>31</b>
3.2.1    La ecuación de Schrödinger.....	31
3.2.2    Orbitales Hidrogenoides .....	32
3.2.3    Orbital Molecular .....	33
3.2.4    Aproximación de Born-Oppenheimer .....	34
3.2.5    Aproximación de Hartree-Fock .....	36
3.2.6    Operador de Hartree-Fock y el determinante de Slater.....	36
3.2.7    Conjuntos Base .....	40
<b>Capítulo 4. Cómputo Cuántico.....</b>	<b>43</b>
4.1    El qubit y la esfera de Bloch .....	45
4.2    Circuitos Cuánticos .....	47
4.3    El algoritmo de Grover.....	48

---

4.4	Energía del estado base.....	49
4.5	El Cómputo Cuántico en América Latina .....	50
<b>Capítulo 5. Resultados.....</b>		<b>52</b>
5.1	Guanina y su estado mínima energía .....	53
5.2	Dímeros de guanina y enlaces de hidrógeno .....	54
5.3	Interacciones Intermoleculares .....	58
5.4	Dinucleosidos monofosfato.....	63
5.5	Medición de esqueletos azúcar-fosfato .....	68
5.6	Dinucleósidos monofosfato complementarios .....	72
5.7	Interacción de apilamiento en moléculas purinas .....	78
5.8	Interacción con flavonoides .....	83
5.8.1	Quercetina .....	83
5.8.2	Kaemferol .....	84
5.9	Resolución del algoritmo de Grover usando Qinterpreter .....	86
<b>Capítulo 6. Divulgación Científica.....</b>		<b>88</b>
6.1	IBM Qiskit Fall Fest .....	88
6.2	LAOP-QubitHub: A Quantum Computing Workshop.....	91
<b>Hacia el desarrollo del Cómputo Cuántico en México .....</b>		<b>92</b>
<b>Capítulo 7. Conclusiones.....</b>		<b>95</b>
<b>Apéndices .....</b>		<b>97</b>
A: Valores de parámetros Lennard-Jones .....		97
B: Artículos Publicados .....		98
C: Código del programa que resuelve el algoritmo de Grover para un sistema de 4 qubits usando Qinterpreter. ....		100
<b>Bibliografía.....</b>		<b>102</b>
<b>Imágenes .....</b>		<b>111</b>

# Resumen

Los G-Cuádruplex son estructuras secundarias del ADN con relevancia creciente en la biología molecular y el desarrollo de fármacos, especialmente por su implicación en procesos celulares como la regulación génica y el cáncer. Sin embargo, su complejidad estructural entre bases nitrogenadas plantean desafíos para su caracterización precisa mediante métodos experimentales tradicionales.

Este estudio aborda el desarrollo y aplicación de métodos computacionales para describir interacciones moleculares, con un enfoque particular en las estructuras G-Cuádruplex. Se compararon los ángulos de torsión con los de estructuras de ADN estudiadas anteriormente. Este trabajo introduce descripciones de subunidades, como cadenas individuales y pares de guanina no canónicos. La investigación integró herramientas computacionales, como los campos de fuerza AMBER y CHARMM, así como métodos de estructura electrónica (DFT) y técnicas *ab initio* (MP2), aplicados a subunidades, con el objetivo de caracterizar de manera precisa las interacciones intermoleculares que participan en la estabilización del G-Cuádruplex.

Se destacó la relevancia de las interacciones entre guaninas, particularmente los enlaces de hidrógeno, como principal fuerza estabilizadora del plano del tetraplex. Además, se identificó una contribución secundaria de las guaninas cruzadas a la estabilidad y planicidad estructural del tetraplex. El análisis computacional mediante métodos de mecánica molecular evidenció limitaciones al reproducir con precisión el arreglo conformacional completo del G-cuádruplex, particularmente en lo que respecta a interacciones de apilamiento entre cadenas. Se identificó que dichas distorsiones están asociadas a la formación de enlaces de hidrógeno entre bases de guanina apiladas.

Para explorar interacciones de apilamiento, se empleó la cafeína como análogo estructural de la guanina, aprovechando que ambas derivan de una base púrica. Los estudios computacionales realizados con métodos de alta precisión (MP2/BSSE y DFT con funcional PBEDH0) permitieron reproducir con éxito las configuraciones observadas experimentalmente en sistemas apilados. Si bien estas metodologías implican un alto costo computacional, esta investigación aporta conocimientos sobre la estabilidad del G-cuádruplex y establece un marco computacional que puede aplicarse a futuros estudios estructurales de interés en el área de biofísica computacional.

# Capítulo 1. Introducción

Con los años se han propuesto teorías basadas en principios físicos que sirven para desarrollar programas computacionales y que permiten describir interacciones a nivel molecular. En el trabajo de tesis de maestría “Estructura de fragmentos G-Cuádruplex de ADN y sus complejos con Quercetina” se estudiaron y compararon ángulos de torsión de estructuras G-Cuádruplex con Dúplex de ADN tipo BII [1]. Se extiende el estudio previo a una elaboración de parámetros exclusivos de G-Cuádruplex, es decir, valores de ángulos que describan su forma estructural y sus subunidades, tales como cadenas únicas y pares de guanina diferentes a los pares de Watson y Crick.

En la tabla debajo se muestran las estructuras G-Cuádruplex que fueron estudiadas por métodos de mecánica molecular empleando herramientas computacionales de campo de fuerzas y como AMBER [2] y CHARMM [3], también se utilizaron métodos de estructura electrónica (DFT) y ab initio (MP2) [4] para subunidades elementales. para describir la interacción que se da entre las moléculas de guanina que forma el G-Cuádruplex.

*Tabla 1 Estructuras G-Cuádruplex obtenidas por métodos de rayos X seleccionadas para el estudio.*

ID	Release Date	Citation Authors	Citation Title	DOI
1EN3	2000	Chiu, T.K., Dickerson, R.E.	A crystal structures of B-DNA reveal sequence-specific binding and groove-specific bending of DNA by magnesium and calcium.	<a href="https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4012">https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4012</a>
1KS1	2002	Simonson, A.B.; Lake, J.A.;	The transorientation hypothesis for codon recognition	<a href="https://doi.org/10.5452/ma-cmr8p">doi/10.5452/ma-cmr8p</a>

			during protein synthesis.	
1JPQ	2002-06-28	Haider S, Parkinson GN, Neidle S	Crystal structure of the potassium form of an Oxytrichona G-quadruplex.	10.1016/S0022-2836(02)00428-X
2GWQ	2007-06-19	Lee MPH, Haider S, Parkinson GN, Neidle S	Crystal structure of D(G4T4G4) with four and six quadruplexes in the asymmetric unit.	10.2210/pdb2GWQ/pdb
3NYP	2010-08-25	Campbell NH, Smith DL, Reszka AP, Neidle S, O'Hagan D	Fluorine in medicinal chemistry: beta-fluorination of peripheral pyrrolidines attached to acridine ligands affects their interactions with G-quadruplex DNA.	10.1039/c0ob00886a
3TVB	2012-03-14	Clark GR, Pytel PD, Squire CJ	The high-resolution crystal structure of a parallel intermolecular	10.1093/nar/gks193

			DNA G-4 quadruplex/drug complex employing syn glycosyl linkages.	
4H29	2013-07-31	Wei D,Todd AK,Zloh M,Gunaratnam M,Parkinson GN,Neidle S	Crystal Structure of a Promoter Sequence in the B-raf Gene Reveals an Intertwined Dimer Quadruplex.	10.1021/ja4101358
4R45	2014-11-12	Mandal PK,Collie GW,Kauffman B,Huc I	Racemic DNA crystallography.	10.1002/anie.201409014
5DW W	2016-01-20	Russo Krauss I,Ramaswamy S,Neidle S,Haider S,Parkinson GN	Structural Insights into the Quadruplex-Duplex 3' Interface Formed from a Telomeric Repeat: A Potential Molecular Target.	10.1021/jacs.5b10492
5UA3	2017-11-22	Meier M,Moya-Torres A,Krahn NJ,McDougal MD,Orriss GL,McRae EKS,Booy	Structure and hydrodynamics of a DNA G-quadruplex with a cytosine bulge.	10.1093/nar/gky307

		EP,McEleney K,Patel TR,McKenna SA,Stetefeld J		
6GZ6	2019- 04-24	Bakalar B,Heddi B,Schmitt E,Mechulam Y,Phan AT	A Minimal Sequence for Left-Handed G-Quadruplex Formation.	10.1002/anie.201812628
6IP3	2019- 05-15	Nuthanakanti A,Ahmed I,Khatik SY,Saikrishn an K,Srivatsan SG	Probing G- quadruplex topologies and recognition concurrently in real time and 3D using a dual-app nucleoside probe.	10.1093/nar/gkz419
6JKN	2019- 04-03	Geng Y,Liu C,Zhou B,Cai Q,Miao H,Shi X,Xu N,You Y,Fung CP,Din RU,Zhu G	The crystal structure of an antiparallel chair-type G- quadruplex formed by Bromo- substituted human telomeric DNA.	10.1093/nar/gkz221
6QJO	2019- 07-03	Winnerdy FR,Bakalar B,Maity A,Vandana JJ,Mechulam Y,Schmitt E,Phan AT	NMR solution and X-ray crystal structures of a DNA molecule containing both right- and left-handed parallel-	10.1093/nar/gkz349

			stranded G-quadruplexes.	
6TZQ	2019-10-16	Chu B,Zhang D,Paukstelis PJ	A DNA G-quadruplex/i-motif hybrid.	10.1093/nar/gkz1008
2MS6	2015	Tawani, A., Kumar, A.	Structural Insight into the interaction of Flavonoids with Human Telomeric Sequence	<a href="https://doi.org/10.1038/srep17574">https://doi.org/10.1038/srep17574</a>
5CCW	2016	Bazzicalupi, C., Ferraroni, M., Papi, F., Massai, L., Bertrand, B., Messori, L., Gratteri, P., Casini, A.	Structure of the complex of a human telomeric DNA with Au(caffeine-2-ylidene) <sub>2</sub>	<a href="https://doi.org/10.1002/anie.201511999">https://doi.org/10.1002/anie.201511999</a>
5CDB	2016	Ferraroni, M., Bazzicalupi, C., Papi, F., Fiorillo, G., Guaman-Ortiz, L.M., Nocentini, A., Scovassi, A.I., Lombardi, P., Gratteri, P.	Structure of the complex of a bimolecular human telomeric DNA with a 13-diphenylalkyl Berberine derivative	<a href="https://doi.org/10.1002/asia.201600116">https://doi.org/10.1002/asia.201600116</a>
2N6C	2016	Kumar, A., Tawani, A.	Solution structure for quercetin complexed with c-myc G-quadruplex DNA	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb2N6C/pdb">https://doi.org/10.2210/pdb2N6C/pdb</a>

1JB7	2001	Horvath, M.P., Schultz, S.C.	DNA G-Quartets in a 1.86 Å Resolution Structure of an Oxytricha nova Telomeric Protein-DNA Complex	<a href="https://doi.org/10.2210/pdb1JB7/pdb">https://doi.org/10.2210/pdb1JB7/pdb</a>
------	------	------------------------------	--	---

El G-cuádruplex es una estructura secundaria que se puede formar en secuencias de ADN y ARN ricas en guanina. Estas estructuras son helicoidales y contienen tétradas (disposición en cuadrado) de guanina que pueden formarse a partir de una, dos, o cuatro hebras. Las estructuras están estabilizadas por enlaces por puentes de hidrógeno [5].

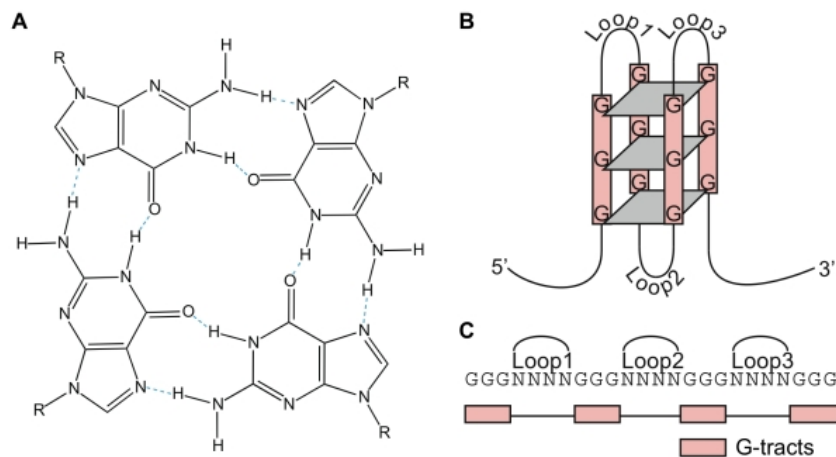


Fig. 1 A Conformación de una tétrada de guanina (izquierda) y B conformación de un Cuádruplex. (derecha) [11].

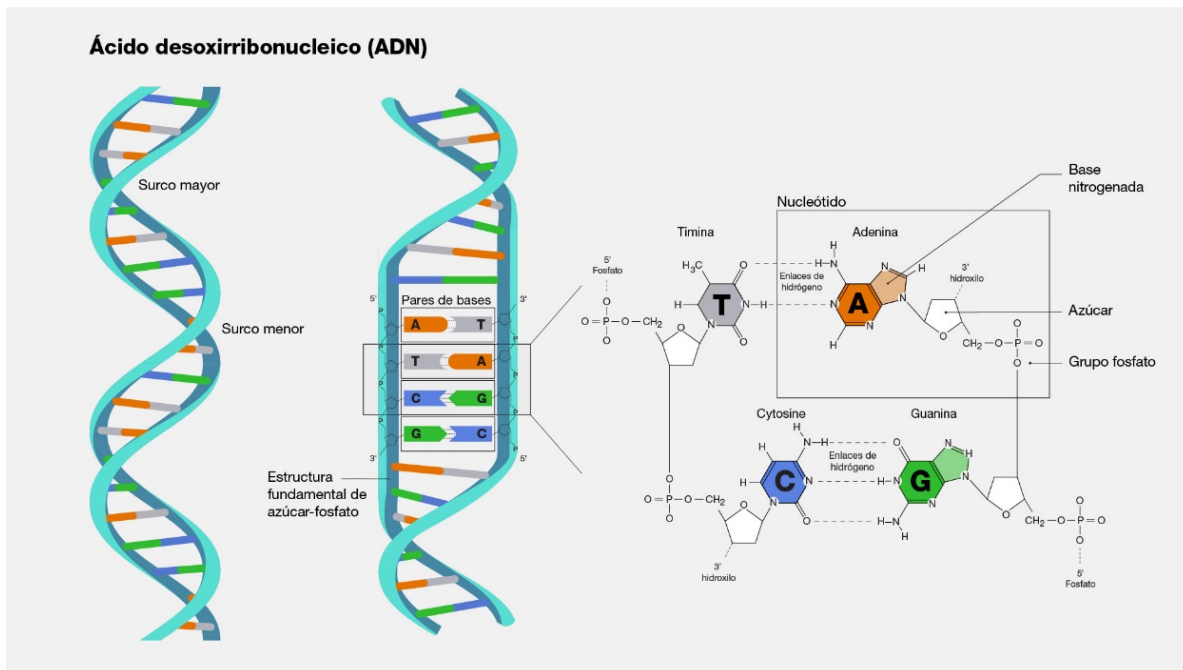
Actualmente existen resultados publicados por el grupo de investigación Dr. Valeri Poltev et al. [6-9] que corresponden a las configuraciones diferentes a las de Watson y Crick, dichos resultados incluyen estudios relacionados a pares de Hoogsteen, hélices paralelas y dúplex con pares no correctos.. Asimismo, es importante considerar estructuras tales como el G-Cuádruplex, los cuales son complejos de ADN con emparejamientos no normales de enlaces de hidrógeno distintos a los presentes en pares de Watson y Crick [10], tal característica puede ser fundamental en la inhibición de la acción de la proteína telomerasa, proteína involucrada en la replicación de ADN. Las estructuras G-Cuádruplex que se han considerado poseen cadenas antiparalelas de Azúcar-Fosfato que guardan similitudes con la forma B-ADN, también se examinaron conformaciones de cadenas paralelas, así como las subunidades de las que se conforman, pares no correctos Guanina-Guanina y complejos de dinucleótidos monofosfato.

## 1.1 El Ácido Desoxirribonucleico y sus orígenes.

El ácido desoxirribonucleico, una molécula abreviada comúnmente como ADN, alberga información crucial y directrices para el funcionamiento adecuado de los organismos, así como la transmisión de información genética. Puede adoptar varias conformaciones, incluidas las familias A, B y Z del dúplex del ADN [11]. También existen varias conformaciones menos comunes de los ácidos nucleicos, tales como los triplex y los cuadruplex. Este último es el objeto principal del estudio de este trabajo, en particular G-Cuádruplex. Aunque los estudios de los G-Cuádruplex, una estructura particular del ADN, comenzaron en los 90, hace poco se han interesado por su papel en la inhibición de una enzima llamada telomerasa, responsable de mantener la longitud de los telómeros [12]. Los cuales son de gran importancia para evitar la proliferación excesiva y la perpetuación de células anómalas, por lo que el diseño de fármacos que interactúen con el G-Cuádruplex puede tener un gran impacto en la prevención y tratamiento del cáncer y otras enfermedades degenerativas [13-14].

La molécula de ADN, esencial para la vida, contiene el código genético de los organismos. Ubicada en el núcleo celular de eucariotas y en el citoplasma de procariontes [15], esta molécula está compuesta por una secuencia lineal de nucleótidos. Cada nucleótido, a su vez, está formado por tres componentes básicos:

1. Grupo fosfato.
2. Desoxirribosa: Un componente esencial del ADN es un azúcar de cinco carbonos que constituyen su estructura principal.
3. Base nitrogenada: Las bases nitrogenadas adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T) son los componentes básicos del ADN. Estas bases se emparejan de forma específica y se unen a la desoxirribosa para formar la estructura del ADN [16].

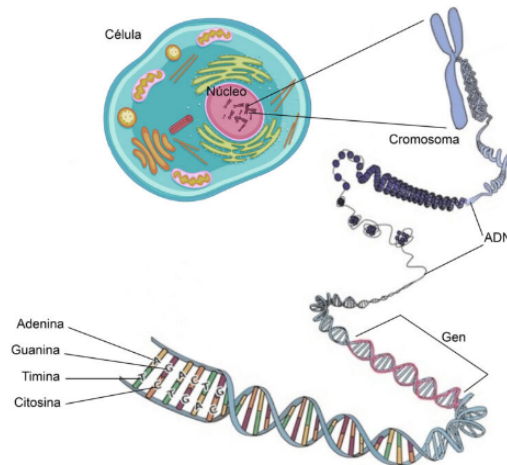


*Fig. 1.1.1 Ácido desoxirribonucleico junto a las bases que lo conforman [12].*

El ácido desoxirribonucleico (ADN) posee una estructura de doble hélice, compuesta por dos cadenas de nucleótidos entrelazadas alrededor de un eje central. Las bases nitrogenadas, elementos constitutivos de estas cadenas, se unen de manera específica mediante enlaces de hidrógeno: la adenina (A) siempre se empareja con la timina (T), mientras que la citosina (C) se une invariablemente con la guanina (G), es cuando se denominan “pares correctos”. Esta complementariedad de bases resulta esencial para los procesos de replicación del ADN y transmisión de la información genética de una generación a otra.

En 1869, el biólogo suizo Johan Friedrich Miescher logró aislar por primera vez el ADN mientras investigaba la composición química de los glóbulos blancos. Durante sus experimentos, Miescher identificó una sustancia presente en el núcleo de las células, rica en fosfatos, sin azufre y resistente a la acción de enzimas proteasas. A esta nueva molécula, Miescher la denominó nucleína, debido a su ubicación en el núcleo celular [17].

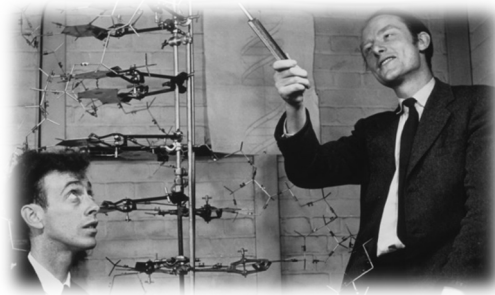
Años más tarde, entre 1885 y 1901, se logró definir la composición química del ADN. El médico alemán Albert Kossel descubrió que esta molécula contiene hidratos de carbono y compuestos nitrogenados, a los que denominó adenina, guanina, citosina y timina. Este hallazgo le valió el Premio Nobel de Medicina en 1910 [18].



*Fig. 1.1.2 El ADN y sus estructuras secundarias dentro de una célula [13].*

No fue hasta 1950 que James Watson y Francis Crick propusieron el modelo de la estructura del ADN como una doble hélice [19]. Un factor clave que contribuyó a su descubrimiento fue el trabajo de Rosalind Franklin, una química que trabajaba en el laboratorio del físico Maurice Wilkins. Gracias a sus investigaciones, Watson y Crick pudieron desentrañar la estructura del ADN, revelando cómo esta molécula almacena y transmite la información genética.

El objetivo principal es desarrollar técnicas que permitan corregir errores en el código genético y, de esta manera, curar enfermedades hereditarias. La edición del ADN representa una de las áreas más prometedoras de la investigación biomédica, con el potencial de revolucionar el tratamiento de diversas enfermedades genéticas.



*Fig. 1.1.3 James Watson y Francis Crick junto al modelo de doble hélice [14].*

## 1.2 Estructura del G-Cuádruplex

Los G-cuádruplex se encuentran en todo el genoma humano, se encuentran en una amplia variedad de organismos, desde bacterias hasta humanos. Se sabe que desempeñan un papel en una serie de procesos biológicos, incluyendo:

- **Regulación de la transcripción:** Pueden estabilizar ciertas regiones del ADN y prevenir su separación, lo que a su vez puede inhibir la unión de proteínas reguladoras.
- **Síntesis de ADN:** Pueden bloquear la acción de las ARN polimerasas, las enzimas que transcriben el ADN en ARN mensajero. Esto puede conducir a la expresión alterada de genes.
- **Reparación del ADN:** Los telómeros son estructuras especiales en los extremos de los cromosomas que contienen repeticiones de guanina. Los G-Cuádruplex se forman en estas secuencias de guanina, una de sus funciones es proteger los telómeros de la degradación y el deterioro, lo que es esencial para la estabilidad del genoma [20].

Los estudios de G-Cuádruplex comenzaron alrededor de los 90 y hasta hace pocos años eran tema de curiosidad, pero investigaciones posteriores influyeron en el diseño de fármacos por su fuerte presencia en el telómero [21]. El interés en este tipo de estructura se da a raíz de su función reguladora en células cancerosas cuando las tétradas de guanina son estabilizadas por enlaces de hidrógeno [22]. La topología del cuádruplex depende de la longitud de la secuencia de ácidos nucleicos y en cómo se van acoplando entre ellas.

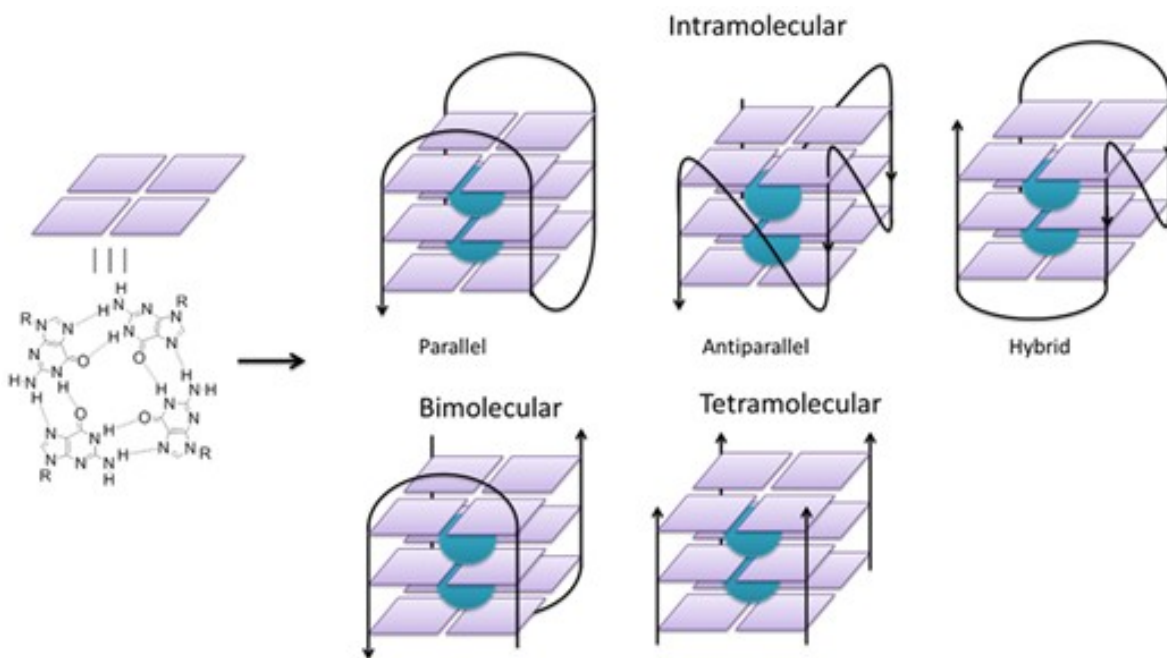


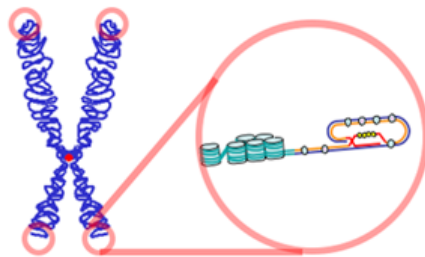
Fig. 1.2.1 Representación de las distintas topologías posibles del G-Cuádruplex [23].

En estudios recientes se reporta que el G-Cuádruplex es capaz de inhibir la actividad enzimática de la telomerasa, responsable de la elongación de las terminaciones teloméricas, descomponiéndola desde su forma de ARN, abriendo una amplia gama de investigaciones para desarrollar medicamentos [24].

### 1.3 Telomerasa y su mecanismo de acción.

La telomerasa es una enzima que juega un papel fundamental en la protección de los cromosomas, las estructuras que contienen nuestro material genético. Su función principal es alargar los telómeros, que son las secuencias repetitivas de ADN ubicadas en los extremos de los cromosomas. Los telómeros actúan como protectores, evitando que los cromosomas se deterioren, lo que podría dañar la información genética.

Sin embargo, cada vez que una célula se divide, los telómeros se acortan un poco. Con el tiempo, si los telómeros se vuelven demasiado cortos, la célula puede dejar de dividirse e incluso morir. La telomerasa ayuda a contrarrestar este acortamiento, manteniendo los telómeros en una longitud adecuada para asegurar la viabilidad y el correcto funcionamiento de las células. La telomerasa está compuesta de dos componentes principales: una subunidad de proteína y una subunidad de ARN. El ARN de la telomerasa actúa como una plantilla para la síntesis de la secuencia repetitiva de ADN que se añade al extremo del telómero [25]. La proteína de la telomerasa, por su parte, actúa como una enzima que cataliza la adición de las secuencias de ADN a los telómeros. Sin embargo, la actividad de la telomerasa también está relacionada con el cáncer, ya que algunas células cancerosas pueden activar la telomerasa para evitar la senescencia y la muerte celular, permitiendo así que se dividan sin control. [26].



*Fig. 1.3.1 Ubicación del G-Cuádruplex en el telómero de un cromosoma [15].*

La telomerasa fue descubierta en 1985 por Elizabeth Blackburn y Carol Greider mientras estudiaban el organismo *Tetrahymena*, en el cual presenta un ARN con una secuencia complementaria que sirve de molde para la secuencia TTGGGG, TTAGGGG en el caso de los humanos, dicha enzima se encarga de la adición de nucleótidos en los extremos de los telómeros, siempre siguiendo la misma secuencia, razón por la cual se caracteriza como transcriptasa inversa [27]. La telomerasa tiene dos componentes: el componente ribonucleotídico, una porción de ARN con entre 146 y 1544 nucleótidos de longitud de la y el componente proteico, cuya función es invertir el curso normal de la información, transcribiendo ARN a ADN.

---

El mecanismo de acción de la telomerasa implica la adición de secuencias repetitivas de ADN a los extremos de los telómeros, lo que restaura su longitud y evita su acortamiento durante la replicación celular [28]. La telomerasa está compuesta por dos componentes principales:

- Una subunidad de ARN (ácido ribonucleico) que sirve como una plantilla para la síntesis de ADN. Este ARN contiene una secuencia complementaria a la de los telómeros.
- Una proteína llamada transcriptasa inversa telomérica, que usa el ARN como plantilla para sintetizar secuencias de ADN idénticas a las de los telómeros.

El proceso de elongación de los telómeros a través de la telomerasa se realiza de la siguiente manera:

1. La telomerasa se une al extremo del telómero y utiliza el ARN como guía para sintetizar nuevas secuencias de ADN, complementarias a la plantilla de ARN.
2. A medida que la telomerasa agrega estas nuevas secuencias de ADN, el telómero se alarga, restaurando su longitud original o al menos evitando su acortamiento.

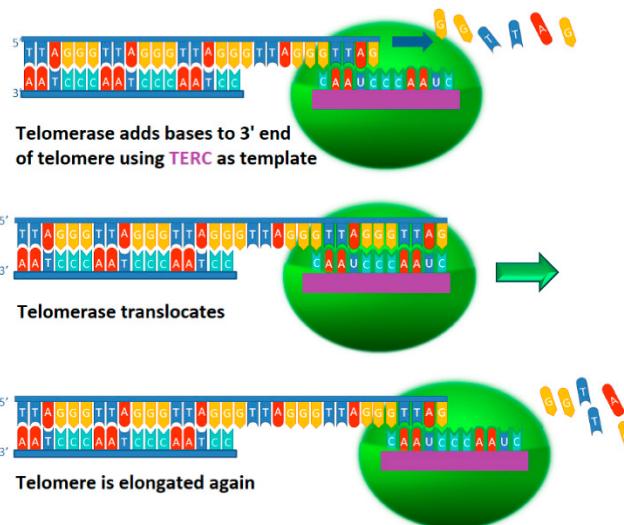


Fig. 1.3.2 Mecanismo de acción de la proteína telomerasa [16].

Este proceso de elongación de los telómeros permite que las células proliferen sin que los telómeros se acorten excesivamente, lo que es importante en las células madre y en las células frecuentes, como las germinales y algunas cancerosas.

Las secuencias teloméricas contienen repeticiones de la secuencia TTAGGG. Estas secuencias pueden plegarse en una estructura especial llamada G-cuádruplex, que involucra la formación de estructuras de cuatro hebras de ADN con guanina (G) en lugar de las típicas estructuras de doble hélice [29].

## 1.4 Parámetros geométricos de esqueleto azúcar-fosfato

Podemos emplear varios indicadores para examinar el G-cuádruplex y obtener información relevante sobre su estructura. En este estudio se analizaron también los ángulos de torsión y el empaquetamiento del azúcar en la estructura de los ácidos nucleicos. Seis ángulos principales de torsión en la cadena azúcar-fosfato fueron definidos (fig. 1.4.1). Uno de estos ángulos, denominado  $\delta$ , es particularmente relevante ya que revela información sobre la forma en que se empaqueta el azúcar, específicamente la conformación del anillo de desoxirribosa. Este factor ha sido identificado como crucial en investigaciones previas sobre la estructura del ADN [30].

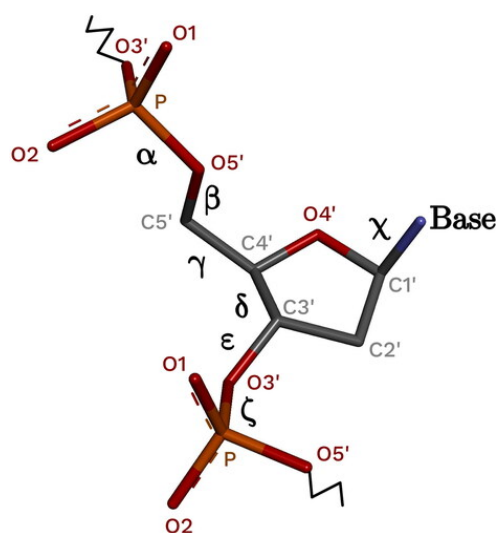


Fig. 1.4.1 Nomenclatura convencional para ángulos de torsión en la cadena azúcar-fosfato [17].

Para describir la posición e importancia de cada uno de los ángulos, se presenta la siguiente tabla:

Tabla 1.4.1 Descripción de los ángulos que conforman el esqueleto azúcar-fosfato.

Ángulo	Átomos involucrados	Ubicación	Función
$\alpha$ (alfa)	O3'-P-O5'-C5'	Entre el azúcar anterior y el grupo fosfato	Afecta el enlace entre nucleótidos
$\beta$ (beta)	P-O5'-C5'-C4'	Dentro del grupo fosfato y la pentosa	Contribuye al giro de la cadena
$\gamma$ (gamma)	O5'-C5'-C4'-C3'	Dentro del azúcar	Influye en la flexibilidad del azúcar

$\delta$ (delta)	C5'-C4'-C3'-O3'	Dentro del anillo de ribosa/desoxirribosa	Asociado al pucker del anillo
$\epsilon$ (épsilon)	C4'-C3'-O3'-P (siguiente nucleótido)	Hacia el siguiente grupo fosfato	Afecta la orientación del fosfato
$\zeta$ (zeta)	C3'-O3'-P-O5' (siguiente nucleótido)	También hacia el siguiente fosfato	Crucial para la dirección de la hélice

En el anillo de desoxirribosa, uno de sus átomos se encuentra fuera del plano, asignándose como Xn0-endo o Xn0-exo, dependiendo de si está en el mismo lado o en el lado opuesto del átomo C5' (fig. 2.4.2). C2'-endo o C3'-exo para el ADN-B.

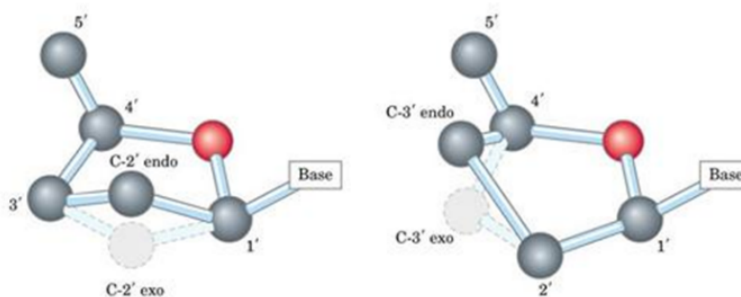


Fig. 1.4.2 Nomenclatura convencional para designar la conformación de la pentosa [18].

El ángulo glucosídico  $\chi$ , formado entre el átomo C1' del anillo de azúcar y el nitrógeno de la base nitrogenada adyacente (Fig. 2.4.3), es un factor importante en la estructura de los ácidos nucleicos. Cuando el anillo gira y se curva hacia el surco menor de la doble hélice, esta configuración se conoce como conformación "syn", y el ángulo  $\chi$  tiene un valor aproximado de  $+70^\circ$ . Por el contrario, la conformación "anti" es menos restrictiva y se produce cuando el anillo de azúcar se dobla hacia afuera del surco menor. En esta configuración, el ángulo  $\chi$  puede adoptar una variedad de valores, desde  $-80^\circ$  hasta  $-180^\circ$  [31].

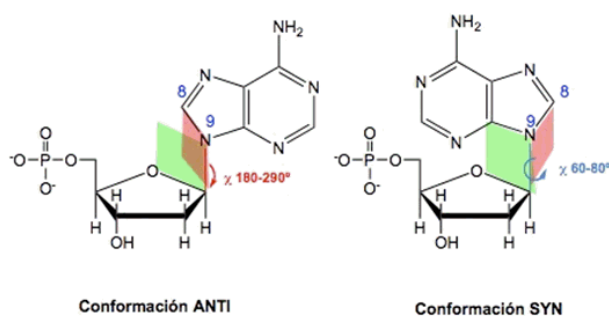


Fig. 1.4.3 Conformaciones SYN y ANTI para el ángulo glucosídico [19].

# Capítulo 2. Flavonoides



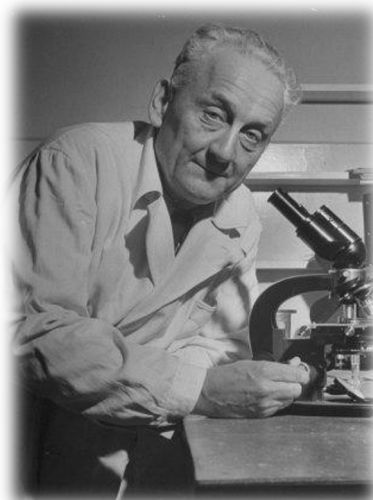
Los flavonoides son un grupo diverso de compuestos químicos presentes en una gran variedad de frutas, verduras y especias. Estos compuestos son los responsables de los colores vibrantes que observamos en muchas frutas y verduras, y se conocen hasta 6.000 tipos diferentes de flavonoides. Además de su función en la pigmentación, los flavonoides desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad celular y actúan como antioxidantes, combatiendo los radicales libres que pueden causar estrés oxidativo en el cuerpo. Tienen una acción antioxidante y contribuyen a proteger el cuerpo contra toxinas y factores estresantes cotidianos [32].

Adicionalmente, los flavonoides actúan como potentes antioxidantes, con propiedades antiinflamatorias que ayudan al sistema inmunológico. Tradicionalmente, se han empleado en la medicina china para cuidar la piel, potenciar la función cerebral, y regular tanto la presión arterial como los niveles de azúcar en la sangre. En resumen, los flavonoides contribuyen a que el cuerpo funcione de manera más efectiva, protegiéndolo de toxinas y del estrés diario. [33].

## 2.1 Descubrimiento de los Flavonoides

Es probable que la primera descripción científica de los flavonoides se remonte a 1664, cuando Robert Boyle observó y documentó los efectos de los pigmentos de las flores en medios ácidos y básicos. Esto se debe a que los flavonoides son los pigmentos que dan color a las flores, así como a la mayoría de las frutas y semillas en el mundo vegetal [34].

Pero fue hasta 1930, cuando Albert Szent-Györgyi, un importante químico del siglo XX, descubrió los flavonoides durante el proceso de aislamiento de la vitamina C. Szent-Györgyi aisló una sustancia de la cáscara de limón, la citrina, que demostró regular la permeabilidad de los capilares al ser consumida<sup>1</sup>, debido a ello se le denominó



*Fig. 2.1.1 Albert Szent-Györgyi junto a un microscopio. [110]*

vitamina P, pero investigaciones posteriores confirmaron que la nueva sustancia era en realidad un flavonoide [35]. En 1937, Szent-Györgyi recibió el Premio Nobel por su descubrimiento y descripción de la vitamina C.

Actualmente los flavonoides se venden como suplementos dietéticos. Estos suplementos suelen contener extractos de plantas ricas en flavonoides, como el extracto de semilla de uva, el extracto de corteza de pino marítimo francés (opción conocida como Pycnogenol), el extracto de quercetina y otros. Se comercializan para aumentar la ingesta de flavonoides en la dieta, especialmente para las personas que pueden tener dificultades para consumir cantidades suficientes a través de los alimentos [36].

No obstante, podemos resaltar que los estudios sobre los flavonoides y sus efectos positivos en la salud continúan en desarrollo, y los resultados pueden diferir dependiendo del tipo de flavonoide y su origen. Por esta razón, es fundamental mantener una dieta equilibrada que incorpore una variedad de alimentos ricos en flavonoides para maximizar sus potenciales beneficios para la salud. Además, es recomendable consultar a un profesional de la salud antes de tomar suplementos de flavonoides, ya que su uso en forma de suplemento puede tener efectos secundarios y contraindicaciones. [37]

## 2.2 Estructura química de los flavonoides

Los flavonoides son compuestos moleculares formados por diversos metabolitos producidos por las plantas. Su estructura se basa principalmente en una molécula de fenilalanina y tres de malonil-CoA, y el proceso de síntesis que los genera se conoce como la "vía biosintética de los flavonoides" [38].

Están formados por dos anillos aromáticos (de tipo bencénico) conectados por una cadena de tres carbonos que se cierra mediante un átomo de oxígeno. Se cree que su estructura proviene de la cromona (o benzo-pirona) con un grupo fenilo en la posición 2. Estos anillos se identifican como A, B y C, y los átomos de carbono se numeran utilizando un sistema en el que los anillos A y C se designan con números ordinarios, mientras que el anillo B se marca con números primos [39].

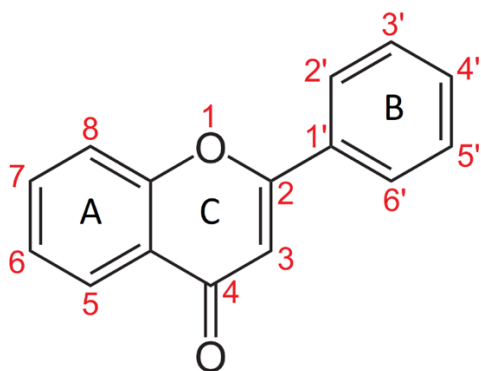


Fig. 2.2.1 Representación de flavonoide, numeración de átomos y nomenclatura de anillos. [111]

### 2.3 Quercetina: El flavonoide más abundante

La Quercetina (Q) es uno de los flavonoides que ingerimos más frecuentemente, puede encontrarse principalmente en frutas y vegetales [40], se caracteriza por poseer las propiedades antioxidantes más potentes, puede ser estudiada utilizando métodos de estructura electrónica pero su interacción con los fragmentos G-Cuádruplex 2MS6 y 2N6C se delimita a métodos de mecánica molecular debido al alto costo computacional que presentan los métodos ab-initio.

La molécula de Quercetina se caracteriza por la posición de sus grupos hidroxilos en los sitios 3, 3', 4', 5 y 7 tal y como se muestra a continuación [41].

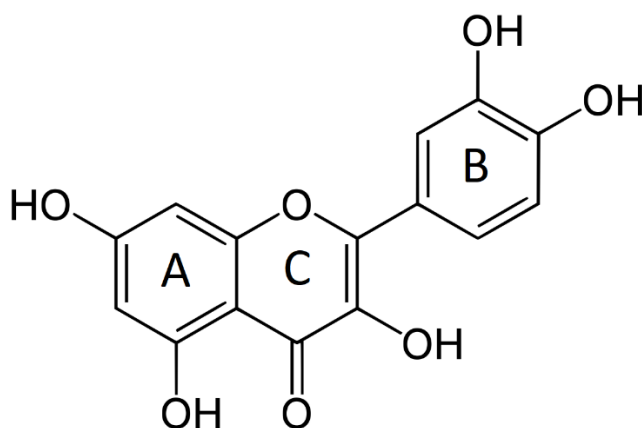
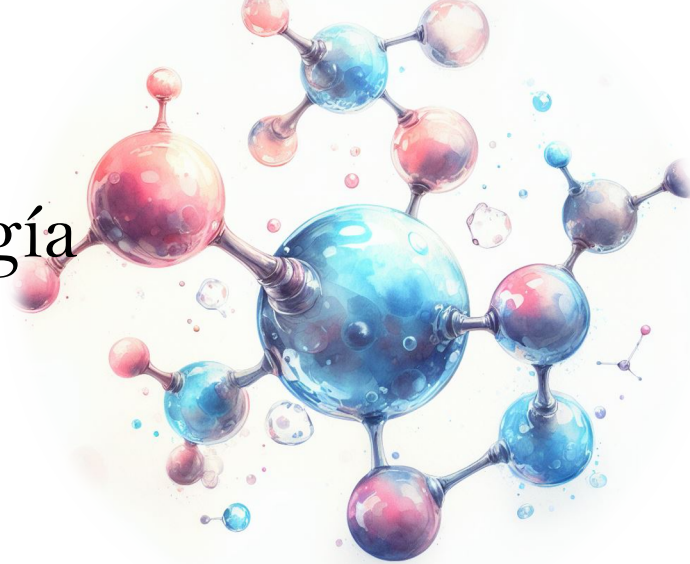


Fig. 2.3.1 Representación gráfica de quercetina y nomenclatura de sus anillos con sus respectivos grupos OH. [112]

La quercetina se sintetiza en plantas mediante la Fenilalanina convertida a 4-coumaroil-CoA. A la cual se le adhieren 3 moléculas de malonil-CoA para formar tetrahidroxichalcona, que posteriormente es convertida en naringenina usando chalcona isomerasa. La quercetina, es el flavonoide más consumido en nuestra dieta diaria con un porcentaje de alrededor de 60% a 75% de los flavonoides [42].

# Capítulo 3. Metodología



## 3.1 Mecánica Molecular

El propósito de realizar estudios utilizando mecánica molecular es entender y anticipar cómo actúan las moléculas y los sistemas químicos a escala molecular y atómica. La mecánica molecular es una rama de la química teórica y computacional que utiliza principios físicos para modelar y simular las interacciones de átomos en sistemas moleculares.

La mecánica molecular es una herramienta eficaz para analizar y anticipar el comportamiento de sistemas moleculares en diversos campos, como la química, la biología, la nanotecnología y la ciencia de materiales. Permite a científicos e ingenieros tomar decisiones informadas y agilizar la creación de nuevos materiales y tecnologías [43].

### 3.1.1 Principios físicos

La mecánica molecular es un método de simulación que aplica las leyes de la física clásica para predecir cómo se comportan las moléculas. Este enfoque supone que los átomos y las moléculas actúan como partículas clásicas, y que sus interacciones pueden describirse mediante fuerzas. Esta técnica permite analizar diversos sistemas moleculares, desde moléculas pequeñas hasta estructuras biológicas complejas. Los científicos emplean la mecánica molecular para anticipar la estructura, la dinámica y las propiedades de las moléculas.

Los enfoques de mecánica molecular representan cada átomo como una entidad individual. A cada una de estas partículas se le asigna un radio, una polarizabilidad y una carga neta. Las interacciones de enlace se modelan como resortes y cuentan con las siguientes propiedades:

- Cada átomo se simula como una entidad individual.
- A cada entidad se le asigna un tamaño (generalmente el radio de Van der Waals), una capacidad de polarización y una carga neta constante (que generalmente se deriva de cálculos cuánticos o experimentales).

- Las interacciones entre las entidades se manejan como si fueran resortes (siguiendo la ley de Hooke) con una longitud de equilibrio igual a la longitud de enlace calculada o experimental.

Los principios teóricos de la mecánica molecular corresponden a la termodinámica, mecánica clásica, estadística, mecánica cuántica, química computacional y bioquímica. Con estas herramientas de estudio se puede definir un método computacional que pueda describir situaciones estáticas y dinámicas; para ello se necesitan recursos computacionales asociados al tiempo de cálculo y a la complejidad del sistema, que va de una molécula a sistemas poliméricos [44].

### 3.1.2 Campos de fuerzas

No obstante, la mayoría tienen las leyes de la física clásica como base común, es posible hallar múltiples variantes de métodos de mecánica molecular. Se distinguen primordialmente por ecuaciones, tipo de átomos y el acervo de parámetros recopilados por los desarrolladores. Estas tres esenciales características establecen un campo de fuerzas que funciona como herramienta para el estudio de las moléculas.

Un campo de fuerza consiste en un conjunto de funciones y parámetros energéticos derivados empíricamente, que permiten determinar la energía potencial de un sistema compuesto por átomos o moléculas en función de sus coordenadas moleculares. La función clásica de energía potencial  $U(\vec{r})$  de la mecánica molecular utilizada en las simulaciones es una función empírica compuesta de interacciones ligadas y no ligadas:

$$U(\vec{r}) = \sum U_{enlazante}(\vec{r}) + \sum U_{no-enlazante}(\vec{r}) \quad (1)$$

Normalmente, las simulaciones con mecánica molecular se limitan a evaluar solo las interacciones entre pares de átomos. En esta aproximación, los campos de fuerza se basan en potenciales de dos cuerpos (interacciones entre pares). Se considera al átomo como una esfera suave con radio  $r$  y se le asigna una carga  $q$  que es determinada por el método de orbitales moleculares (Hartree-Fock) o cálculos semi-empíricos. Una forma de representar las interacciones entre pares de átomos es mediante una suma de términos energéticos.

$$E_T = E_b + E_a + E_t + E_{aa} \quad (2)$$

Donde  $E_T$  es la energía total de la molécula,  $E_b$  describe la energía que proviene del cambio en la distancia de los enlaces que unen dos átomos,  $E_a$  especifica el cambio de energía al variar un ángulo, asimismo  $E_t$  corresponde a la energía de torsión que se da entre 4 átomos que forman 3 enlaces, por último,  $E_{aa}$  se asocia a las interacciones de átomos que no están enlazados, éstas pueden ser de Van der Waals usualmente calculadas con el potencial de

Lennard-Jones, interacciones electrostáticas o formación de enlaces de hidrógeno. Cada sumando puede desarrollarse de la siguiente manera:

$$E_T = \sum_{\text{enlaces}} K_r(r - r_0)^2 + \sum_{\text{ángulos}} K_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{diedros}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \delta)] + \sum_{i < j} \left[ \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{Q_i Q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}} \right] \quad (3)$$

Existen distintos campos de fuerzas elaborados por investigadores especialistas para describir las interacciones dentro de proteínas, ADN o ligandos, entre ellos es posible encontrar AMBER “Assisted Model Building with Energy Refinement” [45], CHARMM “Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics” [46]. Cada formulación lleva consigo ventajas y desventajas sobre cada sistema molecular, por lo que es de vital importancia conocer las características que nos brinda cada método computacional para nuestro complejo molecular en cuestión, sin embargo, en ambos casos la elongación de los enlaces y la flexión de los ángulos se describen mediante un movimiento armónico simple, es decir, se asume que la magnitud de la fuerza restauradora es proporcional al desplazamiento desde la posición de equilibrio. Dado que la energía de un oscilador armónico es proporcional al cuadrado del desplazamiento, esta aproximación se denomina cuadrática. De igual forma se omiten las correlaciones entre la elongación de enlaces y la flexión de ángulos.

### 3.1.3 Términos enlazantes

Como se mencionó anteriormente, la función de energía potencial se compone de interacciones ligadas y no-ligadas. Las interacciones ligadas describen interacciones entre pares de átomos dentro de las moléculas, los términos enlazantes incluyen varios tipos de interacciones, por ejemplo:

- Estiramiento de enlaces
- Flexión de ángulos
- Torsionales
- Diedrales impropios
- Acoplamiento.

El potencial de enlace se utiliza para modelar la interacción de los átomos covalentemente enlazados en una molécula. El estiramiento del enlace se aproxima mediante una función armónica simple que describe la oscilación alrededor de una longitud de enlace de equilibrio  $r_{eq}$ . con la constante de enlace  $K_r$

$$\sum_{\text{enlaces}} K_r(r - r_0)^2 \quad (4)$$

En un enlace, la energía oscila entre la energía cinética de la masa de los átomos y la energía potencial almacenada en el resorte que los conecta.

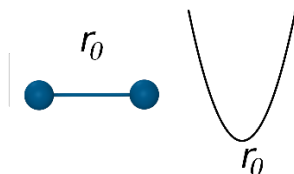


Fig. 3.1.3.1 Representación gráfica del potencial de dos átomos enlazados. [113]

Esta es una aproximación imprecisa para el estiramiento extremo de enlaces, pero los enlaces son tan rígidos que funciona bien para temperaturas moderadas. Por otra parte, los potenciales de Morse son más precisos, pero más caros de calcular porque involucran exponenciación. El potencial de ángulo describe la energía de flexión del enlace. Se define para cada triplete de átomos enlazados. También se aproxima mediante una función armónica que describe la oscilación alrededor de un ángulo de equilibrio  $\theta_{eq}$  con la constante de fuerza  $K_\theta$

$$\sum_{\text{ángulos}} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (5)$$

En otras palabras, el potencial de ángulo se utiliza para calcular la energía de un enlace en función del ángulo de flexión del enlace. Se supone que el enlace se comporta como un oscilador armónico, lo que significa que la energía del enlace es proporcional al cuadrado del desplazamiento desde el ángulo de equilibrio.

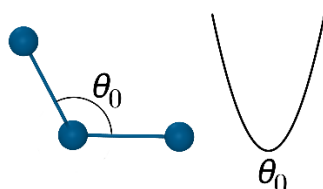


Fig. 3.1.3.2 Representación gráfica de tres átomos enlazados. [113]

La energía de torsión se define para cada 4 átomos unidos secuencialmente. El ángulo de torsión  $\phi$  es el ángulo de rotación alrededor del enlace covalente entre los dos átomos del medio y el potencial está dado por:

$$\sum_{\text{diedros}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \delta)] \quad (6)$$

Donde  $n$  es una constante entera que define la multiplicidad y  $\delta$  es el ángulo de desfase. El potencial de torsión es periódico, lo que significa que se repite cada  $n$  vueltas alrededor del enlace covalente central. El ángulo de desfase  $\delta$  determina dónde comienza el período.

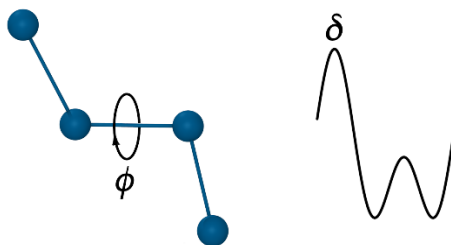


Fig. 3.1.3.3 Representación gráfica del potencial de torsión de cuatro átomos enlazados. [113]

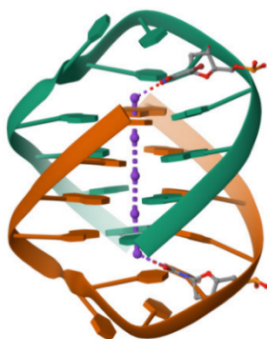
La periodicidad y el ángulo de desfase del potencial de torsión dependen del tipo de molécula y de los átomos específicos que están involucrados en la interacción. La periodicidad y el ángulo de desfase del potencial de torsión son importantes para determinar la estructura y la dinámica de las moléculas. Por ejemplo, el potencial de torsión juega un papel importante en la estructura de las proteínas, ya que determina cómo se pliegan las cadenas de aminoácidos [47].

#### 3.1.4 Archivos de entrada

Para obtener una medición más exacta sobre las distancias entre los átomos y los ángulos que forman se recurre a utilizar un tipo de archivo especial donde se almacenan las coordenadas espaciales para cada átomo que forman las estructuras de proteínas, ácidos nucleicos y otras macromoléculas biológicas. Cada sistema molecular es almacenado mediante un archivo con extensión .pdb el cual contiene la siguiente información:

1. **Encabezado (HEADER):** Proporciona información general sobre la estructura, como la fecha de deposición, el método experimental utilizado para determinar la estructura, la resolución de la estructura, entre otros detalles.
2. **Coordenadas Atómicas (ATOM y HETATM):** Esta sección enumera las coordenadas tridimensionales de los átomos en la molécula. Los átomos se clasifican como "ATOM" si forman parte de la cadena principal de la macromolécula o "HETATM" si son átomos de heteroátomos, como ligandos o iones. Además de las coordenadas, se proporciona información sobre el tipo de átomo, el número de residuo, la cadena, etc.
3. **Conexiones de Enlace (CONNECT):** Describe las conexiones covalentes entre átomos dentro de la molécula. Indica qué átomos están unidos entre sí.
4. **Información sobre el Cristal (CRYST):** Se proporciona en estructuras determinadas por cristalografía de rayos X y describe las dimensiones y los ángulos de las celdas unitarias del cristal.

Cada molécula tiene un ID asociado, generalmente constituido por 4 caracteres que pueden ser número o letras. Por ejemplo, una de nuestras estructuras más estudiadas es la 1JPQ, la cual pertenece a un telómero de *Oxytricha* y obtenida a través de rayos X [48].



*Fig. 3.1.4.1 Estructura Cuádruplex 1JPQ [48] las bases de color verde corresponden a la cadena A y las bases de color naranja corresponden a la cadena B, los átomos de color morado simbolizan potasio (K).*

Existen programas que nos ayudan a visualizar como ChemCraft[50] y VMD[51], los cuales extraen las coordenadas de los átomos y las muestran tridimensionalmente en el espacio, añadiendo colores y nomenclaturas a los distintos tipos de átomos. Es importante considerar la adición del grupo metilo CH<sub>3</sub> unido al nitrógeno (N) en la posición 9. La metilación del ADN desempeña diversas funciones fundamentales en mamíferos. Estas incluyen la regulación de la expresión génica, la diferenciación celular, la identificación de regiones del ADN que requieren reparación y la contribución al desarrollo de cromosomas.

### 3.1.5 Parámetros de Lennard-Jones

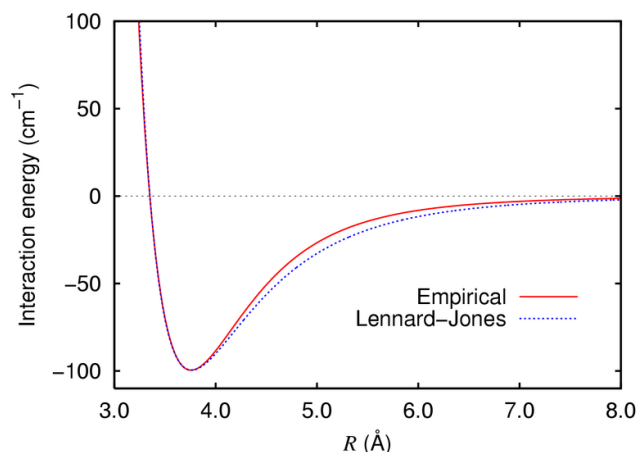
Los parámetros de Lennard-Jones componen una parte importante de la descripción de la interacción entre dos átomos no-enlazados en la mecánica molecular. La ecuación de Lennard-Jones describe la energía potencial entre dos partículas en términos de dos parámetros:

- El parámetro de tamaño  $\sigma$ .
- El parámetro de energía  $\epsilon$ .

$$V_{Lennard-Jones}(r) = 4\epsilon_{min}^{(i,j)} \left[ \left( \frac{\sigma_{min}^{(i,j)}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{\sigma_{min}^{(i,j)}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (7)$$

El parámetro  $\sigma$  se refiere a la distancia a la que la energía potencial entre dos partículas es cero. En otras palabras, es la distancia a la que las partículas no interactúan entre sí. Este parámetro se expresa en unidades de longitud, como angstroms o nanómetros.

El parámetro  $\epsilon$  se refiere a la profundidad del pozo de energía en la ecuación de Lennard-Jones. Es una medida de la fuerza de atracción entre las partículas y se expresa en unidades de energía, como joules o kilocalorías/mol.



Gráfica 3.1.5.1 Comparativa del potencial de Lennard-Jones con datos experimentales para un dímero de argón. [114]

En resumen, los parámetros de Lennard-Jones son una forma de describir la interacción entre dos partículas en la mecánica molecular [52]. Estos parámetros son críticos para modelar y simular sistemas químicos y biológicos en computadoras, y se utilizan en una amplia gama de aplicaciones, desde el diseño de fármacos hasta la investigación de materiales.

Cada tipo de átomo o molécula en un sistema molecular se caracteriza por su propio conjunto de parámetros Lennard-Jones, que incluyen el valor de la energía de atracción y el tamaño efectivo de la partícula, es por ello que se hizo un análisis de los valores que se utilizan en los campos de fuerzas AMBER y CHARMM para una molécula de guanosina. Se ha preparado una tabla que contiene los valores de parámetros Lennard Jones para ambos campos de fuerza.

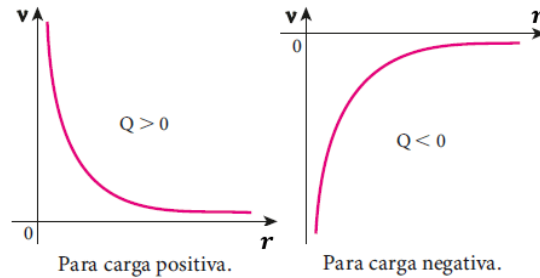
### 3.1.6 Interacciones Electroestáticas

En la mecánica molecular, las interacciones electroestáticas se representan asignando cargas puntuales a las ubicaciones de los núcleos atómicos. Estas cargas atómicas se obtienen mediante métodos de mecánica cuántica para aproximar el potencial electrostático alrededor de una molécula. Dicho potencial electrostático se define utilizando la ley de Coulomb[53]:

---

$$E_{elec} = \sum_{i < j} \frac{Q_i Q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}} \quad (8)$$

El gráfico del potencial eléctrico de una carga puntual es una hipérbola equilátera. Esto significa que la curva tiene dos ramas que se alejan a la misma distancia del origen. La pendiente de la curva es negativa, lo que significa que el potencial disminuye a medida que la distancia aumenta.



Gráfica 3.1.6.1 Potencial eléctrico para dos cargas puntuales, carga positiva (izquierda), carga negativa (derecha).

[115]

En el infinito, la distancia es infinita, por lo que el potencial es igual a cero. Esto es cierto tanto para cargas positivas como negativas.

El término "infinito" se utiliza aquí de forma abstracta. En la práctica, el infinito es un lugar que está lo suficientemente lejos de la carga como para que sus efectos sobre otras cargas sean despreciables.

### 3.1.7 Potencial\_Poltev

Este campo de fuerzas fue desarrollado en 1967 por el Dr. Valeri Poltev. En su versión inicial, las interacciones de Van der Waals se modelan de forma exponencial. No obstante, en 1979, se reformuló esta interacción, presentándola mediante un potencial Lennard-Jones, donde los términos de atracción siguen la forma  $r^{-6}$ . Posteriormente, en 1984, se describieron las interacciones por puentes de hidrógeno utilizando el término  $r^{-10}$  [7].

$$E(r_{ij}) = K \frac{q_i q_j}{r_{ij}} - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{10}} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (9)$$

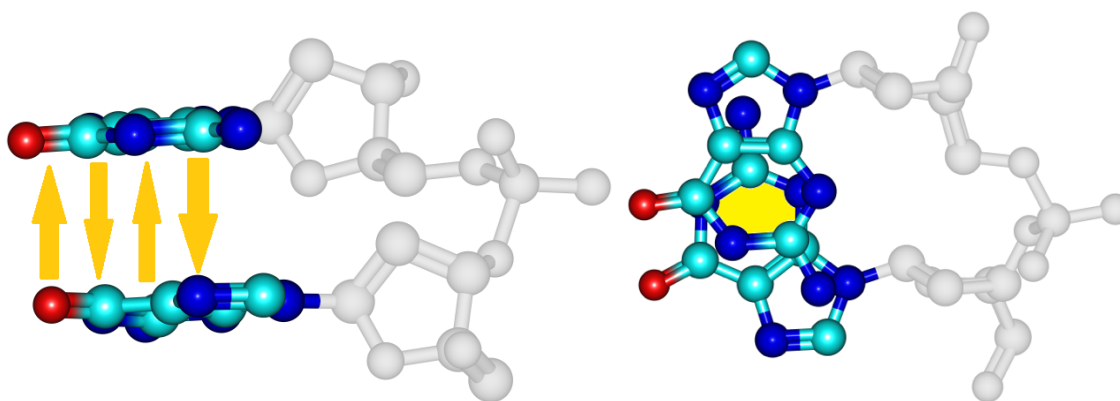
Para las interacciones no enlazantes se utiliza la expresión:

$$E(r_{ij}) = K \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (10)$$

La cual incorpora las interacciones de enlace de hidrógeno. Esta mejora se logra mediante propuestas más precisas para los parámetros relacionados con las interacciones entre átomos no enlazados. Esto se logra a través de una reinterpretación y la asignación de nuevos valores a  $\epsilon_{ij}$  el cual representa la energía de equilibrio y  $r_{ij}$  que representa la distancia de equilibrio.

### 3.1.8 Interacciones de apilamiento en el ADN

Las interacciones de apilamiento (stacking en inglés) son interacciones intermoleculares débiles que ocurren entre moléculas aromáticas, como los anillos de benceno. Estas interacciones son importantes en química y biología, ya que influyen en la estructura y función de moléculas como el ADN, las proteínas y los materiales orgánicos. Estas interacciones, aunque débiles individualmente, son cruciales en el ADN porque contribuyen significativamente a la estabilidad y estructura de la doble hélice, éstas ocurren entre las bases nitrogenadas que forman los peldaños de la escalera del ADN.



*Fig. 3.1.8.1 La primer figura (izquierda) muestra una vista lateral de las interacciones intermoleculares de apilamiento que suceden entre bases de guanina, la segunda figura (derecha) muestra la vista superior del apilamiento y la sombra amarilla remarca el área de traslape.*

La nube de electrones en los anillos aromáticos genera interacciones atractivas entre las bases adyacentes, estabilizando la disposición ordenada de la doble hélice. En el caso de G-Cuádruplex, al ser formado por tétradas de guanina apiladas, las interacciones de apilamiento proporcionan una estabilidad significativa a la estructura general. En el G-Cuádruplex implican la superposición de las nubes de electrones de las bases de guanina creando así una fuerte fuerza cohesiva, lo cual es un factor clave para mantener la unión.

Describir las interacciones de apilamiento en el ADN es fundamental debido a su contribución en la estabilidad de la hélice, fuerzas de van der Waals y efectos hidrofóbicos entre las bases nitrogenadas aromáticas. También contribuyen significativamente a la estabilidad de la doble hélice, evitando así que las hebras se separen espontáneamente, sin

embargo, es importante que la hélice de ADN cuente con la rigidez o flexibilidad de regiones específicas para tener la capacidad de enrollarse alrededor de proteínas y dar lugar a las histonas.

Es importante mencionar también que el apilamiento afecta cómo las proteínas se unen y actúan sobre el ADN, una alteración en el apilamiento podría generar distorsiones estructurales al no ser detectadas por sistemas de reparación. Modelar estas interacciones por métodos computacionales es clave para entender funciones y comportamiento del ADN.

## 3.2 Métodos de Estructura Electrónica

Los métodos de estructura electrónica (MEE) son usados para hallar una forma aproximada de resolver total o parcialmente la ecuación de Schrödinger y así obtener información acerca de la energía del sistema. Existen tres principales grupos de métodos de estructura electrónica: métodos ab-initio, funcionales de densidad (DFT) y métodos semi-empíricos [54].

La utilidad que se le atribuye a método DFT es que no se busca obtener la función de onda molecular, sino que calcula la energía electrónica a partir de la densidad electrónica molecular  $\rho$ , lo que en teoría debe de reducir el tiempo de procesamiento, aunque hasta ahora el costo computacional es similar al de los cálculos ab-initio con método de Hartree Fock [55].

Una de las ventajas de trabajar con métodos ab-initio es que no es necesario considerar resultados experimentales puesto que se basan en constantes atómicas fundamentales. Para facilitar la solución se introducen funciones base que para los orbitales moleculares generalmente de tipo gaussianas. Uno de los principales métodos de estudio ab-initio es Hartree-Fock (HF), el cual funge como base para la obtención de ciertos resultados en este proyecto [56].

### 3.2.1 La ecuación de Schrödinger

Como se comentó anteriormente los cálculos MEE se basan en principios de la mecánica cuántica, ya que para describir el movimiento de las partículas de nuestro sistema es necesario hacer uso de la ecuación de Schrödinger.

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{8\pi m} \nabla^2 + V \right\} \Psi(\vec{r}, t) = \frac{i\hbar}{2\pi} \frac{\partial \Psi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (11)$$

Históricamente se construyó esta ecuación llamada función de onda para expresar la dualidad que tienen como propiedad las partículas subatómicas (comportamiento de onda y partícula), no obstante, también describe la densidad de probabilidad de distribución de la partícula en el espacio [57].

$$|\Psi|^2 = \Psi\Psi^* \quad (12)$$

Es posible obtener una ecuación que no contenga sólo una, sino una colección de partículas que conforman el sistema molecular, pero para esto es necesario considerar un vector  $\vec{r}$  que represente las posiciones de cada una de ellas.

Existen dos formas de representar la ecuación de Schrödinger en relación al potencial  $V$ , ya sea dependiente del tiempo o bien independiente del tiempo, éste último caso nos permite simplificar los cálculos para resolver la ecuación Schrödinger proponiendo que la función de onda en cuestión es un producto de dos términos, una función que depende de las posiciones y otra que depende del tiempo.

$$\Psi(\vec{r}, t) = \psi(\vec{r}) \cdot \psi(t) \quad (13)$$

La última ecuación da lugar a una expresión que puede encontrarse en estudios afines a mecánica cuántica y que describe el comportamiento de la función de onda cuando no hay dependencia en el tiempo.

$$\hat{H}\psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}) \quad (14)$$

Donde  $E$  representa la energía total del sistema y  $\hat{H}$  es el operador Hamiltoniano. Las soluciones de esta ecuación representan cada estado energético de nuestro sistema molecular. Cuando la energía adquiere el valor de energía más bajo posible es llamado el “estado base” [58].

### 3.2.2 Orbitales Hidrogenoides

Los átomos hidrogenoides están compuestos por un núcleo y un único electrón. Reciben este nombre porque son isoelectrónicos con el átomo de hidrógeno, lo que les confiere un comportamiento químico similar. Estos orbitales son especialmente útiles, ya que permiten obtener funciones reales mediante combinaciones lineales de funciones complejas [59]. Las principales funciones reales obtenibles de dichas combinaciones lineales son:

$$1s = \frac{1}{\pi^{1/2}} \left( \frac{Z}{a} \right)^{3/2} e^{-\frac{Zr}{a}} \quad (15)$$

$$2s = \frac{1}{4(2\pi)^{1/2}} \left(\frac{Z}{a}\right)^{\frac{3}{2}} \left(2 - \frac{Zr}{a}\right) e^{-\frac{Zr}{2a}} \quad (16)$$

$$2p_z = \frac{1}{4(2\pi)^{1/2}} \left(\frac{Z}{a}\right)^{\frac{5}{2}} e^{-\frac{Zr}{2a}} \cos \theta \quad (17)$$

$$2p_x = \frac{1}{4(2\pi)^{1/2}} \left(\frac{Z}{a}\right)^{\frac{5}{2}} e^{-\frac{Zr}{2a}} \sin \theta \cos \phi \quad (18)$$

$$2p_y = \frac{1}{4(2\pi)^{1/2}} \left(\frac{Z}{a}\right)^{\frac{5}{2}} e^{-\frac{Zr}{2a}} \sin \theta \sin \phi \quad (19)$$

$$3s = \frac{1}{81(3\pi)^{\frac{1}{2}}} \left(\frac{Z}{a}\right)^{\frac{3}{2}} \left(27 - 18\frac{Zr}{a} + 2\frac{Z^2r^2}{a^2}\right) e^{-\frac{Zr}{2a}} \sin \theta \sin \phi \quad (20)$$

$$3p_x = \frac{2^{\frac{1}{2}}}{81(3\pi)^{\frac{1}{2}}} \left(\frac{Z}{a}\right)^{\frac{5}{2}} \quad (21)$$

Cabe recalcar que estas funciones de onda fueron obtenidas a partir de funciones de onda con un solo electrón, en nuestro caso los átomos son polielectrónicos por lo que hacer uso de estas ecuaciones es únicamente una aproximación y no representan de forma precisa nuestro sistema.

### 3.2.3 Orbital Molecular

Como se mencionó anteriormente, se conoce la función de onda para un átomo de hidrógeno, pero sigue siendo un problema encontrar una función de onda exacta para un sistema molecular polielectrónico, es por ello que se recurre a funciones de onda aproximadas obtenidas de hacer uso de métodos como el de Hartree Fock que permite definir una función de onda más apropiada.

El orbital molecular, al igual que el orbital hidrogenoide es una función de onda para un sistema monoeléctrico, el Hamiltoniano considera la atracción que se da entre el electrón y el núcleo atómico, así como la repulsión que experimenta con el resto de los electrones de nuestro sistema molecular [60]. Definiendo al número de electrones y al número de núcleos como M, nuestro Hamiltoniano está dado por la siguiente expresión:

$$H = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (22)$$

Los subíndices en los Laplacianos indican el  $i$ -ésimo electrón y el  $A$ -ésimo núcleo,  $M_A$  es la relación que tiene la masa del núcleo con la masa del electrón, cada término de la suma está asociado a una interacción entre partículas, en específico: el primer término corresponde a la energía cinética de los electrones, el segundo representa el operador de energía de los núcleos, el tercero reproduce la atracción entre el núcleo y el electrón, el penúltimo representa la repulsión entre electrones y el último se atribuye a la repulsión entre los núcleos.

### 3.2.4 Aproximación de Born-Oppenheimer

Es una aproximación fundamental que nos permite desacoplar el movimiento electrónico y nuclear, se sustenta en la inminente diferencia de masas presente en éstas dos partículas subatómicas, se considera que la velocidad del núcleo es pequeña comparada con la de los electrones, con esta superposición puede asumirse que los electrones reaccionan inmediatamente a la posición de los núcleos en lugar de su velocidad [61]. Esta consideración es necesaria para problemas de física molecular o física de estado sólido, ya que de lo contrario nos enfrentaríamos a problemas irresolubles de dos cuerpos.

Matemáticamente, es posible desacoplar los movimientos, expresando la función de onda del sistema como un producto de dos funciones de onda, cada una correspondiente al electrón y la otra al núcleo.

$$\Psi_{total}(r, R) = \Psi_{el}(r, R) \chi_{nuc}(R) \quad (23)$$

Donde  $(r, R)$  representa una dependencia de la nube electrónica en relación a la posición de los núcleos. Se introduce la expresión anterior en la ecuación de Schrödinger, de esta forma se obtiene la expresión propuesta por Born y Oppenheimer dada por la siguiente ecuación.

$$H_{el} \Psi_{el}(r, R_0) = E_{el}(R_0) \Psi_{el}(R_0) \quad (24)$$

En la cual  $R_0$  representa una posición fija de los núcleos y el término  $E_{el}(R_0)$  es la energía electrónica determinada por la posición de los núcleos, que físicamente representa la superficie de energía potencial (PES). al ser el movimiento de los núcleos despreciable, tenemos como consecuencia una energía cinética igual a cero y el término que representa la repulsión entre los núcleos pasa a ser constante.

---

$$H = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \underbrace{\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2}_0 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{r_{ij}} + \underbrace{\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}}_{cte.} \quad (25)$$

Cabe resaltar que la función de onda a satisfacer debe cumplir con dos principales condiciones, la primera es que el cuadrado de su módulo sea igual a 1, lo cual representa la densidad de encontrar la partícula en un punto determinado del espacio, si esto no es así se recurre a multiplicar por una constante de normalización  $N$ .

$$\int N |\Psi_{elec}(r, R_0)|^2 dr = 1 \quad (26)$$

La segunda condición es que la función de onda electrónica sea antisimétrica al intercambio de partículas, esto es debido a que los electrones son al mismo tiempo fermiones, lo cual corresponde al hecho que obedecen a la estadística de Fermi-Dirac verificando así, el principio de exclusión de Pauli, esto es que los electrones forman un conjunto indistinguible, por ello se recurre a expresarlo como un determinante que recibe el nombre de “determinante de Slater” [62], el cual está dado de la siguiente manera:

$$\Psi = (N!)^{-1/2} \begin{vmatrix} \chi_1(x_1) & \chi_2(x_1) & \dots & \chi_N(x_1) \\ \chi_1(x_2) & \chi_2(x_2) & \dots & \chi_N(x_2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \chi_1(x_N) & \chi_2(x_N) & \dots & \chi_N(x_N) \end{vmatrix} \quad (27)$$

El término  $(N!)^{-1/2}$  es un factor de normalización, este determinante es bastante útil ya que gracias a él se satisface el principio de exclusión de Pauli para  $N$  electrones en  $N$  orbitales, en caso de haber 2 electrones en un solo orbital se interpreta matemáticamente como 2 columnas idénticas, lo cual anula el determinante. El determinante de Slater constituye la función de onda antisimétrica más simple para describir un sistema con  $N$  electrones en estado base, para una función de onda molecular es común recurrir a la siguiente notación para señalar dicho determinante

$$|\Psi_0\rangle = |\chi_i \chi_j \dots \chi_k\rangle \quad (28)$$

De esta manera se tiene que la energía total de nuestro sistema será la suma de la energía eléctrica más la constante de repulsión nuclear.

$$E_{total} = E_{elec} + cte. \quad (29)$$

$$E_{total} = E_{elec} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (30)$$

Se concluye que la energía eléctrica tiene una dependencia paramétrica de la posición de los núcleos.

$$E_{total} = E_{total}(R_A) \quad (31)$$

Lo cual reproduce una superficie de energía potencial. Los puntos críticos de esta superficie determinan las geometrías de equilibrio y los estados de transición en los sistemas moleculares.

### 3.2.5 Aproximación de Hartree-Fock

Se trata de un proceso iterativo diseñado para encontrar la solución más precisa de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, aplicable a sistemas moleculares tanto en estado fundamental como en estado excitado. Después usar la aproximación de Born-Oppenheimer es posible aproximar el problema de un electrón que interacciona con muchos cuerpos al de un problema de interacción entre dos cuerpos realizando los promedios necesarios y de esa forma obtener una energía total de la molécula, calculando la energía de intercambio, pero ignorando el efecto de la correlación electrónica [63].

El método utiliza un conjunto de orbitales aproximados, por lo general orbitales hidrogenoides. Para cálculos moleculares las funciones de onda son una combinación lineal de orbitales atómicos, como consecuencia el sistema queda conformado por un conjunto de orbitales mono electrónicos que por su propiedad antisimétrica se expresa mediante el uso del determinante de Slater.

Como primer paso se construye una función de onda inicial y posteriormente se elige un electrón al cual se agrega el efecto del potencial generado por los demás electrones, el problema se transforma en el de un electrón en un campo definido que se resuelve haciendo uso de la ecuación de Schrödinger obteniendo una función de onda similar a la inicial, éste paso se aplica para cada uno de los electrones consiguiendo cada vez un nuevo potencial eléctrico, el proceso se repite hasta alcanzar una convergencia determinada. [64]

### 3.2.6 Operador de Hartree-Fock y el determinante de Slater

Anteriormente se mencionó el término de repulsión entre electrones dentro del Hamiltoniano electrónico molecular, dicho término relaciona coordenadas de dos electrones, es necesario aproximar este término a una forma que pueda aplicarse a nuestro sistema. Para iniciar con la aproximación se expresa el Hamiltoniano como una suma de operadores de un electrón indicados como una extensión de cada operador a excepción del término de repulsión entre electrones [65].

$$\hat{F}(1) = \hat{H}^{core}(1) + \sum_{j=1}^{\frac{n}{2}} [2\hat{j}_j(1) - \hat{k}_j(1)] \quad (32)$$

Donde  $\hat{F}(1)$  es el operador de Fock de un electrón, ya que se ha definido la forma de expresar el Hamiltoniano para un electrón se propone expresar el Hamiltoniano molecular de la siguiente manera.

$$H = \sum_{i=1}^N h(i) \quad (33)$$

Donde  $N$  simboliza el número de electrones presentes en la molécula,  $h(i)$  corresponde a un Hamiltoniano monoeléctrico que contiene la energía cinética y potencial de cada electrón  $i$  y adicionalmente la constante de repulsión promedio por parte de los demás electrones. Es posible que el operador  $h(i)$  tenga como funciones propias un conjunto de orbitales de spin  $\{\chi_i\}$ , por lo que:

$$h(i)\chi_j(x_i) = \varepsilon_i\chi_j(x_i) \quad (34)$$

En la expresión anterior  $x_i$  representa un conjunto de coordenadas espaciales y el spin del electrón  $i$ . Las eigenfunciones de este Hamiltoniano se componen como un producto de los orbitales de spin de cada electrón, a este producto se le conoce como “El producto de Hartree”.

$$\Psi^{HF} = \chi_1(x_1)\chi_2(x_2) \dots \chi_N(x_N) \quad (35)$$

Este producto no es una función correlacionada, puesto que la probabilidad de encontrar a un electrón en un punto dado del espacio no está relacionada con las posiciones que adquieran los demás electrones por ello se recurre a expresarlo por medio del Determinante de Slater antes mencionado. Consiguientemente tenemos que la energía del estado base del sistema está dada como:

$$E_0 = \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle \quad (36)$$

Introduciendo la expresión del Hamiltoniano y haciendo uso de la función de onda molecular ya definida en nuestra ecuación de la energía total, como se puede apreciar en la siguiente expresión.

$$E_0 = \sum_{i=1}^N \langle i|h|i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \langle ii|jj \rangle - \langle ij|ji \rangle \quad (37)$$

Donde  $h(i)$  es un hamiltoniano de un solo electrón que incluye el operador de energía cinética del electrón y los operadores de energía potencial que describen las atracciones entre electrones y núcleos.

$$h(i) = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad (38)$$

Los términos que aparecen entre corchetes simbolizan integrales electrónicas (2 electrones), las variables de integración son mudas y siempre se escogen al electrón 1 y 2. Las integraciones actúan sobre las coordenadas y espines de un solo electrón.

$$[i|h|i] = \int \chi_i^*(x_1) h(r_1) \chi_i(x_1) dx_1 \quad (39)$$

Las integrales que corresponden al penúltimo término se llaman integrales de Coulomb y declaran la energía potencial de interacción entre un primer electrón y la densidad electrónica que corresponde al segundo electrón. El último término representa las integrales que intercambio que surgen de antisimetrizar las funciones de onda.

$$[ii|jj] = \int \chi_i^*(x_1) \chi_i(x_1) r_{12}^{-1} \chi_j^*(x_2) \chi_j(x_2) dx_1 dx_2 \quad (40)$$

$$[ij|ji] = \int \chi_i^*(x_1) \chi_i(x_1) r_{12}^{-1} \chi_j^*(x_2) \chi_j(x_2) dx_1 dx_2 \quad (41)$$

Cuando trabajamos con determinantes de Slater, la energía  $E_0$  es un funcional de los orbitales de espín. Los orbitales varían de una forma metódica cumpliendo la condición de ortonormalidad.

$$\int \chi_i^*(x_1) \chi_i(x_1) dr_1 = \langle i|i \rangle = \delta_{ij} \quad (42)$$

Donde la delta de Kronecker se define como:

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ 0 & \text{si } i \neq j \end{cases} \quad (43)$$

Es posible denotar la condición de ortonormalidad como:

$$\langle i|j \rangle - \delta_{ij} = 0 \quad (44)$$

Ahora buscamos reducir la expresión de Hartree-Fock respecto al cambio en los orbitales  $\chi_i \rightarrow \chi_i + \delta\chi_i$ . También asumimos que los orbitales son ortonormales, además queremos asegurarnos que el método variacional aplicado no afecta la ortonormalidad, lo cual se puede comprobar con el método de multiplicadores de Lagrange, en el cual se hace uso del funcional definido como:

$$\mathcal{L}[\{\chi_i\}] = E_{HF}[\{\chi_i\}] - \sum_{ij} \epsilon_{ij} (\langle i|j \rangle - \delta_{ij}) \quad (45)$$

Donde  $\epsilon_{ij}$  son los multiplicadores indeterminados de Lagrange y  $\langle i|j \rangle$  es la superposición de los spines en los orbitales  $i$  y  $j$ .

$$\langle i|j \rangle = \int \chi_i^*(x) \chi_j(x) dx \quad (46)$$

Se establece la primera variación  $\delta\mathcal{L} = 0$  e igualando a la ecuación de Hartree-Fock definida para orbitales tenemos:

$$h(x_1)\chi_i(x_1) + \sum_{j \neq i} \left[ \int dx_2 |\chi_j(x_2)|^2 r_{12}^{-1} \right] \chi_i(x_1) + \sum_{j \neq i} \left[ \int dx_2 \chi_j^*(x_2) \chi_i(x_2) r_{12}^{-1} \right] \chi_j(x_1) = \epsilon_i \chi_i(x_1) \quad (47)$$

Donde  $\epsilon_i$  es el eigenvalor de la energía asociada al orbital  $\chi_i$ . Las ecuaciones de Hartree-Fock se pueden resolver numéricamente, la forma de hacerlo es proponer algunos orbitales iniciales y luego hacer un refinamiento iterativamente. Es por esta razón que a éste método se le llama aproximación de campo autoconsistente.

De la ecuación anterior el término representa la interacción de Coulomb de un electrón en un orbital-espín  $\chi_i$  con una distribución promedio de carga de los demás electrones. Comúnmente llamado “El término de Coulomb”, puede representarse de la siguiente manera:

$$J_j(x_i) = \int dx_2 |\chi_j(x_2)|^2 r_{12}^{-1} \quad (48)$$

Lo cual nos da el potencial promedio debido a la distribución de carga del orbital  $\chi_j$  en el punto  $x_1$ . El segundo término de la ecuación es similar al término de coulomb a excepción del intercambio de los orbitales-espín  $\chi_i$  y  $\chi_j$ , razón por la que es llamado “El término de intercambio”:

$$\sum_{j \neq i} \left[ \int dx_2 \chi_j^*(x_2) \chi_i(x_2) r_{12}^{-1} \right] \chi_j(x_1) \quad (49)$$

Del cual se define un “Operador de intercambio” que actúa sobre un orbital espín  $\chi_i$  arbitrario.

$$\mathcal{K}_j(x_1)\chi_i(x_1) = \left[ \int dx_2 \chi_j^*(x_2)r_{12}^{-1}\chi_i(x_2) \right] \chi_j(x_1) \quad (50)$$

Los operadores definidos permiten simplificar la ecuación de Hartre-Fock en un forma condensada y compacta.

$$\left[ h(x_1) + \sum_{j \neq i} J_j(x_1) - \sum_{j \neq i} \mathcal{K}_j(x_1) \right] \chi_i(x_1) = \epsilon_i \chi_i(x_1) \quad (51)$$

Comparando con la ecuación:

$$h(x_1)\chi_i(x_1) + \sum_{j \neq i} \left[ \int dx_2 |\chi_j(x_2)|^2 r_{12}^{-1} \right] \chi_i(x_1) + \sum_{j \neq i} \left[ \int dx_2 \chi_j^*(x_2)\chi_i(x_2)r_{12}^{-1} \right] \chi_j(x_1) = \epsilon_i \chi_i(x_1) \quad (52)$$

Es más sencillo darse cuenta que las ecuaciones de Hartree-Fock son eigenvalores, observando que:

$$[J_i(x_1) - \mathcal{K}_i(x_1)]\chi_i(x_1) = 0 \quad (53)$$

En donde ya no es necesario incluir la restricción  $j \neq i$  en las sumatorias, de esta forma se define un nuevo operador llamado “El Operador de Fock” de la siguiente forma:

$$f(x_1) = h(x_1) + \sum_j J_j(x_1) - \mathcal{K}_j(x_1) \quad (54)$$

Por lo que la ecuación de Hartre-Fock se reduce a:

$$f(x_1)\chi_i(x_1) = \epsilon_i \chi_i(x_1) \quad (55)$$

El método de Hartree-Fock es un procedimiento de suma utilidad en física y química para calcular la solución más aproximada de la ecuación de Schrödinger, el método se utilizan ecuaciones de autovalores que determinan los orbitales moleculares [66]. El operador de Fock está compuesto por tres principales términos, el operador Coulómbico, el operador de intercambio y el término de energía cinética y potencial. Aunque el método no provee de una solución exacta por el uso de aproximaciones orbitales, se puede mejorar la exactitud usando un número cada vez mayor de funciones base.

### 3.2.7 Conjuntos Base

Los programas computacionales que realizan cálculos moleculares tienen en común el uso de orbitales atómicos, donde se asume que están en el centro del núcleo de los átomos que componen la molécula. Un conjunto base contiene elementos que son llamados funciones base, las cuales pueden ser del tipo Slater o tipo Gaussiano [67]. La evaluación de las

integrales tipo Slater es complicada, sin embargo, representan de manera más precisa las propiedades funcionales de los orbitales moleculares.

$$\phi_{1s}^{Slater} = \left(\frac{\zeta_1^3}{\pi}\right)^{1/2} e^{-\zeta_1 r} \quad (56)$$

$$\phi_{2s}^{Slater} = \left(\frac{\zeta_1^3}{96\pi}\right)^{1/2} r e^{-\zeta_2 r/2} \quad (57)$$

$$\phi_{2px}^{Slater} = \left(\frac{\zeta_2^5}{32\pi}\right)^{1/2} r e^{-\zeta_2 r/2} \quad (58)$$

Por otra parte, las funciones del tipo gaussiano simplifican los cálculos pero no pueden describir bien el comportamiento funcional de las expresiones que describen los orbitales moleculares. Las funciones gaussianas tienen una simetría angular similar a la de los orbitales atómicos de tipo s y p, y las funciones gaussianas de segundo orden ya no comparten esta característica, pero se pueden combinar para construir funciones de tipo *d* [68].

$$\phi_s^{Gauss} = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} e^{-\alpha r^2} \quad (59)$$

$$\phi_x^{Gauss} = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{1/4} x e^{-\alpha r^2} \quad (60)$$

$$\phi_y^{Gauss} = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{1/4} y e^{-\alpha r^2} \quad (61)$$

$$\phi_z^{Gauss} = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{1/4} z e^{-\alpha r^2} \quad (62)$$

$$\phi_{xx}^{Gauss} = \left(\frac{2048\alpha^7}{9\pi^3}\right)^{1/4} x^2 e^{-\alpha r^2} \quad (63)$$

$$\phi_{yy}^{Gauss} = \left(\frac{2048\alpha^7}{9\pi^3}\right)^{1/4} y^2 e^{-\alpha r^2} \quad (64)$$

$$\phi_{zz}^{Gauss} = \left(\frac{2048\alpha^7}{9\pi^3}\right)^{1/4} z^2 e^{-\alpha r^2} \quad (65)$$

$$\phi_{xz}^{Gauss} = \left(\frac{2048\alpha^7}{9\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} xy^2 e^{-\alpha r^2} \quad (66)$$

$$\phi_{xz}^{Gauss} = \left(\frac{2048\alpha^7}{9\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} xz^2 e^{-\alpha r^2} \quad (67)$$

$$\phi_{yz}^{Gauss} = \left(\frac{2048\alpha^7}{9\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} yz^2 e^{-\alpha r^2} \quad (68)$$

La notación empleada para representar conjuntos de bases mínimos es STO-XG, donde X es un número entero que indica la cantidad de Gaussianas primitivas que componen una función base. Los conjuntos mínimos de bases más comunes son los siguientes:

- STO-2G
- STO-3G
- STO-6G
- STO-3G

Por lo general, los enlaces de una molécula se forman a partir de los electrones de valencia. Es recomendable representar los orbitales de valencia con más de una función base, donde cada función estará formada por una combinación lineal de gaussianas primitivas. La convención utilizada para representar conjuntos base de valencia dividida es X-YZg, donde X indica el número de Gaussianas primitivas que componen la función base del orbital atómico del núcleo, mientras que Y y Z muestran que los orbitales de valencia están formados por dos funciones. La presencia de dos números después del guion señala que el conjunto base es de valencia dividida doble-zeta. De manera similar, los conjuntos base de valencia dividida triple-zeta y cuádruple-zeta se expresan como X-YZWg, X-YZWW, y así sucesivamente. A continuación, se presentan los conjuntos base de valencia dividida más utilizados:

- 3-21g
  - 3.21g\*\*
  - 3-21+g
  - 3-21+g\*
  - 6-31g
  - 6-31g\*\*
  - 6-31+g
  - 6-31+g\*
  - 6-311g(3df,3dp)
  - 6-311g
  - 6-311g\*
-

- 6-311+g\*

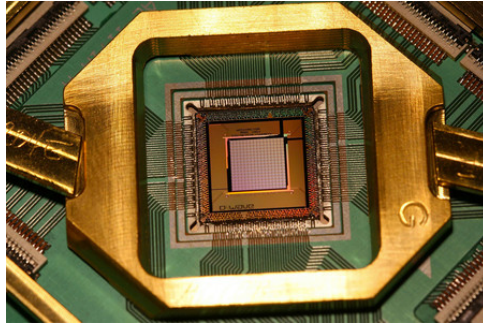
Para el trabajo realizado se hizo uso del conjunto base de valencia dividida 6-31G(d,p), el cual está conformado por 6GTO's que describen los electrones en los orbitales s, (d,p) indica el grado de libertad que se le otorga a un electrón en el espacio, se les denomina funciones de polarización d y significa que se le agrega la función del orbital d a los átomos pesados (del C al O) y p significa añadir funciones de tipo p a los átomos de hidrógeno.

## Capítulo 4. Cómputo Cuántico

El futuro de la biofísica computacional es muy prometedor ya que combina la física, bioquímica e informática, tiene el potencial de revolucionar la forma en que entendemos y desarrollamos nuevos materiales, productos y procesos químicos. Se espera que los avances en esta área contribuyan a un impacto significativo en el diseño de materiales y desarrollo de fármacos.

Uno de los principales avances que ocurren hoy en día es el desarrollo de computadoras cuánticas, esto debido a que cuentan con la capacidad de resolver problemas que son demasiado complejos para las computadoras clásicas. Esto podría conducir a avances significativos en el diseño de materiales, el desarrollo de fármacos y los procesos químicos.

La computación cuántica es un enfoque de procesamiento de información que aprovecha los principios de la mecánica cuántica para operar con unidades de información llamadas qubits. A diferencia de las computadoras clásicas, que usan bits que pueden estar en uno de dos estados (0 o 1), las computadoras cuánticas emplean qubits, los cuales pueden existir en una superposición de ambos estados simultáneamente. Esto implica que un qubit puede representar 0 y 1 al mismo tiempo. Teóricamente, la computación cuántica permite almacenar una mayor cantidad de estados por unidad de información y ejecutar algoritmos numéricamente más eficientes. Esta capacidad posibilita que las computadoras cuánticas realicen múltiples operaciones en paralelo, lo que las convierte en herramientas potencialmente mucho más rápidas y potentes que las computadoras clásicas para resolver ciertos tipos de problemas. [69].



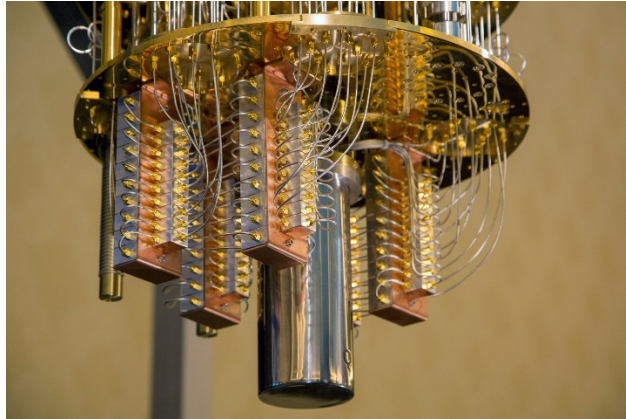
*Fig. 4.1 Procesador cuántico D-Wave 2X. [116]*

Esta capacidad de superposición es lo que hace que las computadoras cuánticas sean tan poderosas les permite resolver problemas que serían imposibles para las computadoras clásicas. Por ejemplo, una computadora cuántica podría descifrar algoritmos de cifrado que son irrompibles para las computadoras clásicas. Los dos principios fundamentales de la computación cuántica son la superposición y el entrelazamiento.

**Superposición:** A diferencia de un bit clásico, que tiene un valor definido de 0 o 1, un qubit puede existir en una combinación de ambos estados simultáneamente.

**Entrelazamiento:** Dos qubits entrelazados se comportan como un solo sistema, donde el estado de uno está intrínsecamente ligado al estado del otro, sin importar la distancia que los separe. [70].

En criptografía, se espera que las computadoras cuánticas puedan factorizar grandes números primos de manera mucho más rápida, lo que podría tener implicaciones en la seguridad de los sistemas criptográficos actuales. Sin embargo, hasta el momento, las computadoras cuánticas prácticas son difíciles de construir y mantener debido a desafíos técnicos y de ingeniería, como la corrección de errores cuánticos. Aunque hay avances significativos en el campo, el cómputo cuántico todavía está en una etapa experimental. Dependiendo de la arquitectura, ciertas aplicaciones requieren que los procesadores cuánticos operen a temperaturas extremadamente bajas, cercanas al cero absoluto [71].



*Fig. 4.2 Sistema de enfriamiento para un procesador cuántico. [117]*

La investigación en computación cuántica está en curso, y las computadoras cuánticas aún son relativamente pequeñas y poco fiables. Sin embargo, el campo está avanzando rápidamente, y se espera que las computadoras cuánticas comerciales estén disponibles en la próxima década para revolucionar la informática, así como para cambiar radicalmente la manera en que vivimos y desempeñamos nuestras labores.

## 4.1 El qubit y la esfera de Bloch

Un qubit, la base de la computación cuántica, es diferente de un bit clásico. Mientras que un bit clásico sólo puede ser 0 o 1, un qubit puede ser 0, 1, o una combinación de ambos gracias a la superposición cuántica. [72].

La superposición cuántica permite que las computadoras cuánticas resuelvan ciertos problemas mucho más rápido que las computadoras clásicas más potentes. La capacidad de almacenamiento de información de los qubits crece exponencialmente: 500 qubits pueden contener una cantidad de información que sería imposible de almacenar incluso con billones de bits clásicos. Además, los qubits pueden estar hechos de diversos materiales, como iones atrapados, fotones, átomos (tanto naturales como artificiales) o incluso cuasipartículas [73].

Para manipular los iones de manera efectiva, es crucial atraparlos, es decir, confinarlos en una región espacial muy reducida para garantizar un control preciso. Este confinamiento se logra mediante campos eléctricos, uno de los cuales es oscilante, ya que el teorema de Earnshaw establece que el equilibrio mecánico no puede mantenerse únicamente con campos estáticos [74]. Previo a la manipulación de los iones, es imperativo enfriarlos a temperaturas cercanas al cero absoluto para minimizar el ruido en los procesos computacionales. Este enfriamiento se realiza a través de técnicas como el enfriamiento Doppler y el enfriamiento láser. El estado inicial del ordenador cuántico se configura

---

mediante el bombeo óptico, que emplea un láser para inicializar todos los iones en el mismo estado de espín.

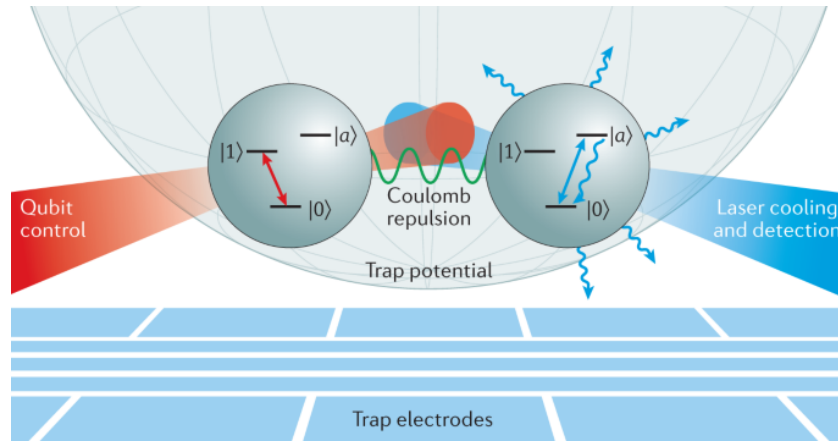


Fig. 4.1.1 Cómputo cuántico de iones atrapados.[99]

Como se muestra en (fig. 4.1.1), los iones se mantienen en una trampa electromagnética. Se utilizan láseres o microondas para controlar los estados internos de los qubits,  $|0\rangle$  y  $|1\rangle$ . El control interno y la repulsión de Coulomb entre los iones se combinan para formar compuertas lógicas condicionales. La lectura se realiza midiendo la fluorescencia inducida por láser de los iones utilizando un estado auxiliar  $|a\rangle$ . La fluorescencia inducida por láser también se utiliza para enfriar los iones en preparación para la lógica cuántica [75].

Un qubit, en términos generales, se describe como una superposición o combinación lineal de los estados base  $|0\rangle$  y  $|1\rangle$ .

$$\Psi = \alpha|0\rangle + \beta|1\rangle \quad (69)$$

Donde las amplitudes de probabilidad  $\alpha$  y  $\beta$  son generalmente números complejos que incluyen información de fase. Al igual que en cualquier medición de la mecánica cuántica, los cuadrados de estos coeficientes definen, respectivamente, la probabilidad de obtener los estados  $|0\rangle$  ó  $|1\rangle$  al realizar una medición. Debido a que la probabilidad total debe ser igual a uno,  $\alpha$  y  $\beta$  deben satisfacer la siguiente condición:

$$|\alpha|^2 + |\beta|^2 = 1 \quad (70)$$

Esta ecuación garantiza simplemente que en la medición se obtenga uno u otro estado. Debido a su naturaleza cuántica, cualquier medición del qubit inevitablemente altera su estado: la superposición se rompe y colapsa en uno de los estados base que resulta de la medición, y  $\{\alpha, \beta\}$  se transforma irreversiblemente en  $\{1, 0\}$ .

La esfera de Bloch es una representación geométrica utilizada en el contexto del cómputo cuántico para visualizar el estado de un qubit. Esta esfera fue introducida por Felix Bloch

en 1946 y se ha convertido en una herramienta útil para comprender la evolución y manipulación de los qubits en el ámbito cuántico. En la esfera de Bloch, cada punto en la superficie de la esfera representa un estado cuántico posible para un qubit. El ecuador de la esfera representa estados con una probabilidad igual de medir 0 o 1, mientras que los puntos en el polo norte y sur representan los estados puros de  $|0\rangle$  y  $|1\rangle$ , respectivamente [76].

Cuando un qubit está en un estado arbitrario, su estado se representa como un vector que apunta a un punto en la superficie de la esfera de Bloch. Los operadores cuánticos, como las compuertas cuánticas, realizan rotaciones en esta esfera, cambiando la dirección del vector de estado del qubit.

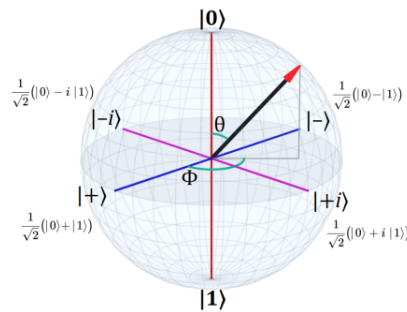


Fig. 4.1.2 Esfera de Bloch para diferentes estados de superposición.

La esfera de Bloch es especialmente útil para visualizar conceptos como la superposición, la fase y el entrelazamiento cuántico. Ofrece una representación visual geométrica clara de los estados cuánticos y simplifica la comprensión de cómo evolucionan estos estados cuando los qubits son manipulados mediante operaciones cuánticas.

## 4.2 Circuitos Cuánticos

Un circuito cuántico es una representación visual y conceptual de un conjunto de operaciones cuánticas que actúan sobre qubits en el cómputo cuántico. Similar a los circuitos clásicos en la computación convencional, los circuitos cuánticos describen la secuencia de operaciones que transforman un estado inicial de qubits en un estado final [77].

Los componentes básicos de un circuito cuántico son las compuertas cuánticas, que son análogas a las compuertas lógicas en la computación clásica. Estas compuertas cuánticas realizan operaciones como rotaciones, inversiones y entrelazamientos en los qubits. A medida que un qubit pasa a través de estas compuertas, su estado cuántico se modifica de acuerdo con las reglas de la mecánica cuántica.

Los circuitos cuánticos se representan gráficamente mediante líneas (que representan los qubits) y cajas (que representan las compuertas cuánticas). La evolución del sistema se sigue de izquierda a derecha a medida que los qubits atraviesan las compuertas en el circuito.

Estos estados pueden ser emulados utilizando computadoras cuánticas. En este caso, reproducimos el más común, el “estado de Bell 00”, definido por la ecuación:

$$|\psi\rangle = \frac{1}{\sqrt{2}}(|00\rangle + |11\rangle)$$

Para lograrlo, utilizaremos dos compuertas específicas: la compuerta de Hadamard (H), que se usa para poner un cúbit en un estado de superposición, y la compuerta Controlada-NO (CNOT) [78], una compuerta de dos cúbits que invierte el estado de un cúbit en función del valor de un cúbit de control.

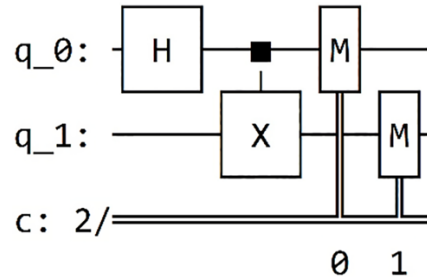


Fig. 4.2.1 Circuito que emula el estado de Bell utilizando las compuertas Hadamard y CNOT.

Los circuitos cuánticos son fundamentales para el diseño y la implementación de algoritmos cuánticos, y proporcionan una manera clara de entender y describir el flujo de información cuántica en un sistema cuántico.

### 4.3 El algoritmo de Grover

El algoritmo de Grover funciona manipulando un conjunto de qubits que representan todos los posibles elementos de la base de datos. A través de una serie de operaciones cuánticas, el algoritmo amplifica la amplitud de probabilidad asociada con el elemento que estamos buscando, haciendo que sea más probable encontrarlo cuando se realiza una medición [79-81]. Las principales etapas del algoritmo son:

**Primer paso: La inicialización:**

En esta etapa inicial, nuestro sistema se prepara para implementar el algoritmo de Grover. Esto implica llevar todos los qubits a un estado de superposición aplicando una puerta de Hadamard a cada qubit. En consecuencia, el estado de nuestro sistema se convierte en:

$$|s\rangle = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{x=0}^{N-1} |x\rangle$$

Donde  $|s\rangle$  es la superposición uniforme de todos los posibles índices de la base computacional,  $N$  es el número total de estados y  $|x\rangle$  es cada base computacional.

### Segundo paso: Aplicación del oráculo:

Después de la inicialización, aplicamos un oráculo al elemento que deseamos buscar. Esto se logra utilizando un operador de reflexión  $U_\omega$  en el elemento objetivo. Por ejemplo, si  $|\omega\rangle$  representa el elemento que estamos buscando, la función del oráculo refleja el estado de una manera que lo designa como el objetivo:

$$U_\omega|x\rangle = \begin{cases} |x\rangle & \text{si } x \neq \omega \\ -|x\rangle & \text{si } x = \omega \end{cases}$$

Por lo tanto, si el objeto buscado es  $|\omega\rangle$  su fase se invertirá.

### Tercer paso: Amplificación de la amplitud

En el último paso, modificamos nuestro espacio cuántico reflejándolo alrededor de la amplitud promedio  $|s\rangle$ . Esto se logra aplicando el operador

$$U_s = 2|s\rangle\langle s| - I$$

En consecuencia, se ajustan las amplitudes de todos los qubits, excepto el estado  $|\omega\rangle$ , que experimenta una amplificación.

## 4.4 Energía del estado base

Hoy en día existen herramientas y algoritmos para abordar problemas cuánticos en el campo de la química cuántica. Una de esas herramientas es Qiskit Nature, el cual es un marco de trabajo de código abierto que se utiliza para resolver problemas de ciencias naturales utilizando algoritmos de computación cuántica[82]. Algunas de las aplicaciones de Qiskit Nature incluyen:

- Encontrar estados fundamentales y excitados de problemas de estructura electrónica y vibracional.
- Medir los momentos dipolares de sistemas moleculares.

Qiskit Nature también proporciona módulos para cargar datos de controladores de química o formatos de archivo, construir y manipular operadores en segunda cuantización, traducir del espacio de segunda cuantización al espacio de qubits, y una biblioteca de circuitos cuánticos de ansatzes dirigidos a las ciencias naturales. A medida que las computadoras cuánticas se vuelvan más potentes, Qiskit Nature se convertirá en una herramienta aún más valiosa para los científicos.

## 4.5 El Cómputo Cuántico en América Latina

El cómputo cuántico ha atraído inversiones significativas de gobiernos y empresas tecnológicas subrayando la necesidad estratégica de desarrollar talento en esta área. En América Latina, existe un vasto talento que puede contribuir a este ecosistema cuántico en expansión. Sin embargo, las barreras lingüísticas y de acceso a recursos en inglés dificultan la participación. Por ello, se propone la creación de una plataforma bilingüe de entrenamiento, que facilite la conexión de investigadores y estudiantes con aplicaciones y modelos en cómputo cuántico, utilizando bibliotecas reconocidas a nivel mundial.

Como una de las primeras soluciones a esta necesidad surge nuestra plataforma latinoamericana Qubithub ([www.qubithub.org](http://www.qubithub.org)). Esta interfaz web fácil de usar incluye una herramienta llamada QInterpreter [83].

Qinterpreter es una herramienta de código abierto diseñada para integrar cinco populares bibliotecas cuánticas basadas en Python: Qiskit[84], Pyquil[85], PennyLane[86], Amazon Braket[87] y Cirq[88]. Desarrolladas por líderes de la industria como IBM, Amazon, Google, Rigetti[89] y Xanadu[90], estas bibliotecas son unificadas por Qinterpreter en un solo marco de trabajo.

Esta integración permite a los usuarios interactuar y ejecutar código en las cinco plataformas de computación cuántica. En esencia, Qinterpreter actúa como un simulador que traduce algoritmos entre estos marcos y está disponible gratuitamente en línea. Esto es especialmente útil para investigadores y recién llegados que carecen de acceso a computadoras cuánticas físicas [83].

No obstante, se necesitan más oportunidades que permitan enseñar Cómputo Cuántico de manera efectiva a estudiantes de pregrado y universitarios, impulsando el acceso a las últimas innovaciones en el campo, generando oportunidades y fomentando la participación activa en la revolución cuántica global. Es por ello que se propone las siguientes iniciativas:

A) Creación de cursos introductorios de cómputo cuántico tanto a nivel universitario como de posgrado, proporcionando una base sólida para comprender los principios esenciales sin requerir conocimientos previos en mecánica cuántica, pero teniendo muy buena formación en matemáticas y programación. Este enfoque pragmático se fundamenta en la utilización de IBM Quantum Experience a través de Qiskit y Jupyter notebooks.

B) Facilitar la apertura de una amplia red de colaboraciones nacionales e internacionales que fomente la movilidad de los alumnos y profesores, con impacto directo en la academia a través de publicaciones a nivel internacional, capítulos de libro y tesis tanto a nivel licenciatura como de posgrado.

---

C) Impartir tutorías para aprovechar las herramientas existentes y resolver problemas desafiantes de nuevas tecnologías, mediante la implementación de talleres motivacionales, workshops, introductorios y avanzados en línea para jóvenes en el campo de cómputo cuántico, alineados con la perspectiva de la Latin America Optics and Photonics Conference (LAOP) [91].

D) Implementar plataformas alojadas en servidores para la enseñanza de cómputo cuántico, reconociendo la importancia de estos para ofrecer un acceso fácil a datos, aplicaciones y capacitación, mejorando la eficiencia de la investigación, especialmente para educadores, estudiantes y aquellos sin experiencia técnica. La implementación de estas plataformas requiere enfoques creativos para enseñar cómputo cuántico a jóvenes con escasa o nula experiencia en las áreas de ciencia, tecnología, ingeniería y matemáticas. Es crucial llevar a cabo un análisis de la diversidad y se resaltar varios caminos hacia el cómputo cuántico, abarcando desde el software cuántico hasta el hardware cuántico.

# Capítulo 5. Resultados

Utilizando métodos computacionales, nuestro estudio se centra en analizar las regularidades espaciales del G-Cuádruplex y comprender cómo se ven afectadas por la presencia de flavonoides. Los resultados proporcionan información valiosa sobre la naturaleza de estos complejos y sus implicaciones potenciales en términos de aplicaciones biomédicas o terapéuticas. Este trabajo contribuye al entendimiento más profundo de las interacciones moleculares en el nivel del ADN, abriendo nuevas perspectivas en la investigación biomolecular y la aplicación de flavonoides en el contexto de la estructura genómica.

## 5.1 Guanina y su estado mínima energía

El estado fundamental de una molécula se refiere al estado de menor energía en el que puede existir esa molécula. En la mecánica cuántica, cada molécula tiene una serie de niveles de energía, el estado fundamental es aquel en el que la molécula se encuentra en el nivel más bajo posible. Conocer dicho estado es importante porque el estado fundamental determina la geometría y la estructura molecular más estable, no obstante, conocer esta información es crucial para comprender cómo se disponen los átomos en la molécula y cómo interactúan entre sí.

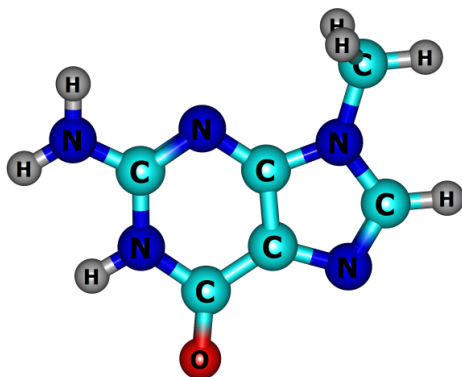


Fig. 5.1.1 Representación geométrica de la molécula de guanina metilada obtenida con el programa de visualización ChemCraft.

Comprender el estado de mínima energía de la guanina es esencial para entender cómo se establecen los enlaces de hidrógeno y cómo contribuyen a la estabilidad y la integridad estructural del G-Cuádruplex.

El cálculo de energía se realizó mediante métodos DFT tales como B3LYP [92], PBE [93] y M052X [94] utilizando la base 6-31G\*\* y el método ab initio MP2 [95]. Los cálculos se obtuvieron mediante el programa Gaussian, un software de química computacional muy utilizado en investigación química, utilizado para realizar simulaciones y análisis de sistemas moleculares.

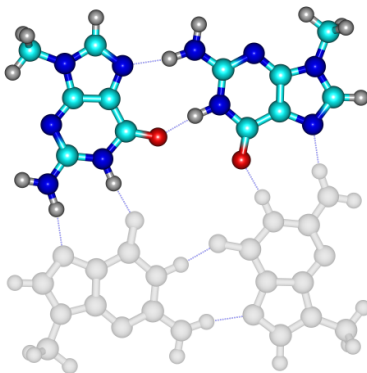
Tabla 5.1.1 Mínimos de energía para la guanina en su estado base.

Método	Energía Mínima (Kcal/mol)
B3LYP	-581.8794701
MP2	-580.2216587
M052X	-581.8194260

De forma que las principales diferencias de energía se pueden apreciar en los métodos de mecánica molecular y nos da lugar a una estructura con la siguiente geometría:

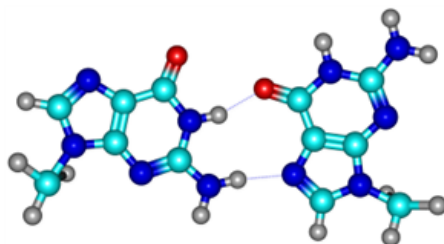
## 5.2 Dímeros de guanina y enlaces de hidrógeno

Un dímero de guanina se refiere a la formación de un enlace covalente entre dos moléculas de guanina, que es una de las cuatro bases nitrogenadas que componen el ADN. En condiciones normales, las bases nitrogenadas en el ADN están emparejadas de manera específica: la adenina se empareja con la timina, y la citosina se empareja con la guanina. Sin embargo, en el G-Cuádruplex cada guanina en la tétrada forma dos enlaces de hidrógeno con otras guaninas en la misma tétrada.



*Fig. 5.2.1 Tetraplex de guanina unido por enlaces de hidrógeno, las guaninas contiguas interactúan por enlaces de hidrógeno.*

La secuencia de guanina se organiza en cuatro tramos, y cada tramo forma un enlace de hidrógeno con otro tramo. Estos enlaces de hidrógeno entre las guaninas contribuyen a mantener la estructura cuadrada del G-Cuádruplex. Dichos enlaces de hidrógeno se muestran a continuación.



*Fig. 5.2.2 Dímero de guaninas metiladas en una configuración inicial mostrando posibles enlaces de hidrógeno.*

Calcular la energía de un dímero de guanina es fundamental para conocer el G-Cuádruplex porque nos informa sobre la estabilidad y así abrir paso a aplicaciones prácticas en el diseño de fármacos y la nanotecnología. En esta fase del proyecto recurrimos a las simulaciones computacionales y métodos teóricos para abordar estas cuestiones, inicialmente calculamos las energías singles point para formaciones de guanina en configuración de G-Cuádruplex como se señala de color rojo en la siguiente figura:

Calculamos la energía de interacción por métodos de estructura electrónica y mecánica molecular, el cálculo de la energía de interacción se obtuvo tomando la diferencia de la energía total menos el doble del valor de mínima energía para una molécula de guanina. Lo cual queda representado mediante la siguiente ecuación:

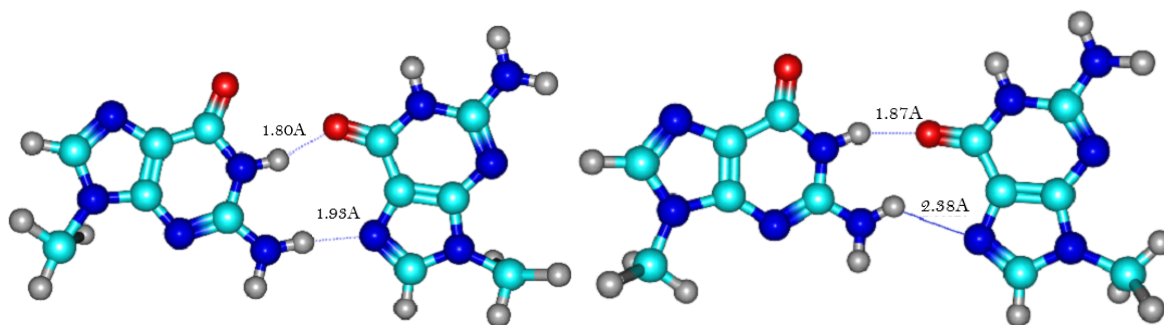
$$E_{interacción} = E_{total} - 2(E_{min})$$

Los valores obtenidos pueden corroborarse en la siguiente tabla:

*Tabla 5.2.1 Energías de interacción del enlace de hidrógeno para dos moléculas de guanina en configuración de tetraplex.*

Método	Energía Total (Kcal/mol)	Energía de Interacción (Kcal/mol)
B3LYP	-730281.8972	-16.78518595
MP2	-728203.1963	-18.04823685
PBE	-729459.7889	-18.12667552
GAFF	-282.79	-6.304
CHARMM	-258.59089	-16.99291

Donde se pueden apreciar valores de DFT bastante cercanos entre sí, incluso cierta similitud con el campo de fuerzas CHARMM. Sin embargo, para el campo de fuerzas GAFF hay una diferencia de aproximadamente el triple de valor que debe ajustar parámetros intramoleculares.



*Fig. 5.2.3 Par de guaninas metiladas, vista superior de la estructura inicial (izquierda) y optimizada con el campo de fuerzas GAFF17(derecha).*

Este procedimiento se hizo para un dímero de guanina en configuración diagonal, para dos moléculas de guanina que no forman un enlace de hidrógeno, pero que de igual forma pertenecen a la misma tétrada, visualmente se aprecia en la imagen azul señalada. Cabe mencionar que, aunque a distancias mayores que 2.7 angstroms el enlace de hidrógeno es inexistente, pueden intervenir otro tipo de interacciones energéticas como las anteriormente mencionadas electrostáticas y de Van der Waals.

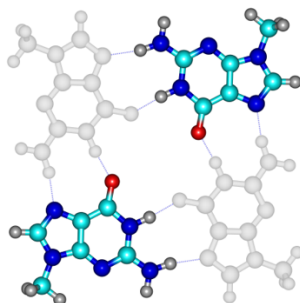


Figura 5.2.4 Tetraplex de guaninas, las guaninas con color interactúan en un arreglo diagonal.

El método de obtención de energía es igual al anterior, calculamos la diferencia de energía total menos 2 veces la energía mínima de una sola molécula de guanina. Debido a la distancia se espera que los resultados tengan un valor menor tal cual se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 5.2.2 Energías de interacción diagonal para un par de guaninas en conformación tetraplex.

Método	Energía Total (Kcal/mol)	Energía de Interacción (Kcal/mol)
B3LYP	-730266.7222	-1.610189097
MP2	-728186.4924	-1.344376119
PBE	-729443.1913	-1.529114884
GAFF	-197.260	-1.944
CHARMM	-244.63113	-3.03315

Se vuelve a apreciar una gran similitud entre los métodos DFT, sin embargo, esta vez se aprecia una principal diferencia con el campo de fuerzas CHARMM. Como se mencionó anteriormente, este tipo de interacciones son muy débiles y representan un porcentaje mínimo en el valor de la energía total, no obstante, conocer su valor nos servirá para posteriores análisis de tétradas.

Además, se analizó el estado de mínima energía de un dímero de guanina para conocer su geometría de mínima energía, que cambia significativamente respecto a la posición de tétrada. Para evaluar la razón del cambio en la geometría en la tétrada de guanina, se emprendió la búsqueda de la energía mínima en el dímero de guanina utilizando el campo de fuerzas GAFF. El procedimiento implicó tomar dos moléculas de guanina de un cristal

de rayos X, calcular sus cargas en Gaussian y luego introducir estos datos en las extensiones de Amber para obtener los parámetros que describen los pares de átomos en las moléculas. Se ingresaron las coordenadas, cargas y parámetros por separado, y se construyó el dímero en xleap. Finalmente, se realizaron dos optimizaciones en Sander: una para calcular las interacciones y otra para obtener el mínimo geométrico, con los siguientes resultados:

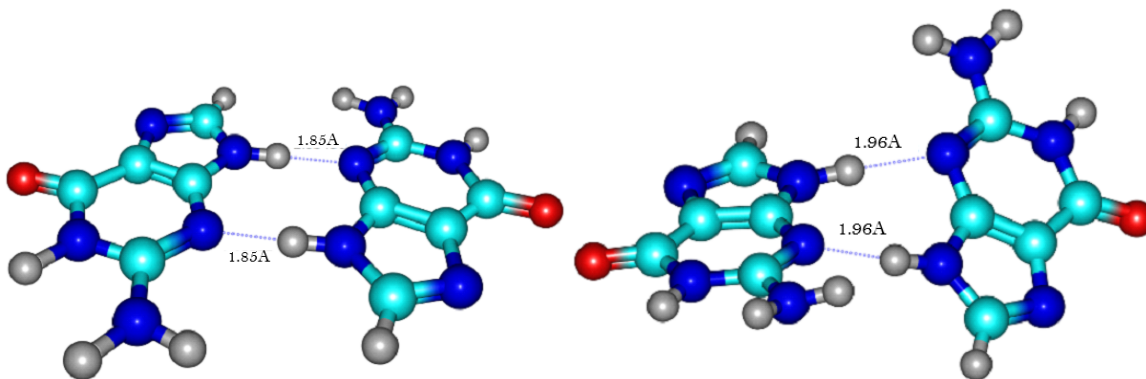


Fig. 5.2.5 Mínimo geométrico para un dímero de guanina con el campo de fuerzas GAFF.

La energía de Single Point para el dímero de guanina fue de  $-198.79$  kcal/mol, restando las energías de las moléculas de guanina por separado se obtuvo una energía de interacción de  $-10.4$  kcal/mol. En cuanto a la energía del mínimo geométrico, se registró una energía total de  $-223.78$  kcal/mol, con una energía de interacción de  $-16.9$  kcal/mol. Sin embargo, la conformación del mínimo energético no resultó favorable, ya que se observó que las guaninas se apartaban del plano inicial. Por esta razón, se decidió realizar cálculos de minimización de la energía con otra versión de Amber y repetir los cálculos con una versión más antigua de GAFF, además de utilizar métodos de estructura electrónica MP2 con la base 6-31G(d,p).

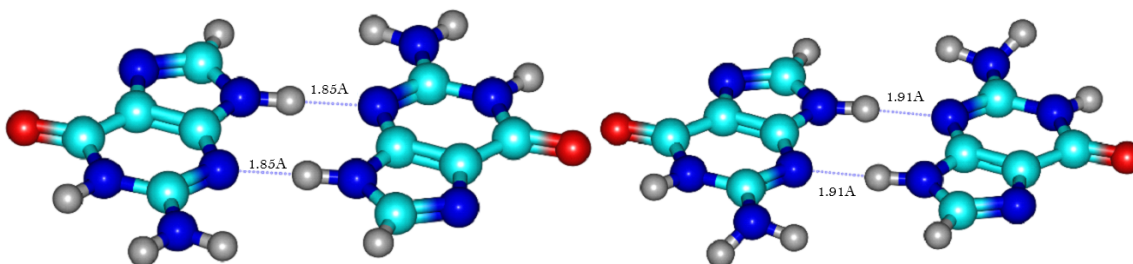


Fig. 5.2.6 Cambio de distancias intermoleculares para un dímero de guanina como resultado de una optimización geométrica usando MP2. Configuración inicial (izquierda) y Configuración optimizada (derecha).

Al finalizar con el análisis, se establece que los resultados con el campo de fuerzas GAFF no son adecuados para el estudio. Esto se debe a que los enlaces de hidrógeno en las moléculas de guanina se distorsionan, llevando a que se desvíen del plano inicial. En

contraste, los resultados obtenidos mediante MP2 muestran que el plano se mantiene y los enlaces de hidrógeno se ven apenas afectados manteniendo así la planicidad del dímero.

### 5.3 Interacciones Intermoleculares

Avanzando en nuestra búsqueda por obtener las energías de interacción intermolecular dentro de nuestras subunidades del G-cuádruplex, nos dimos a la tarea de crear un complejo molecular que involucrara 4 moléculas de guanina también llamado tétrada. Partiendo de resultados en estudios anteriores “Estructura de fragmentos G-Cuádruplex de ADN y sus complejos con Quercetina”, se procedió a hacer un estudio más detallado con los métodos B3LYP, MP2, PBE, GAFF y CHARMM. Como primer paso tomamos 4 guaninas metiladas formando enlaces de hidrógeno y se calculó la energía mínima, en los casos DFT y MP2 hubo desviaciones en los enlaces de hidrógeno y los ángulos entre los planos de las bases. Se encontraron desviaciones en los enlaces de hidrógeno de las conformaciones calculadas con métodos de estructura electrónica y mecánica molecular GAFF.

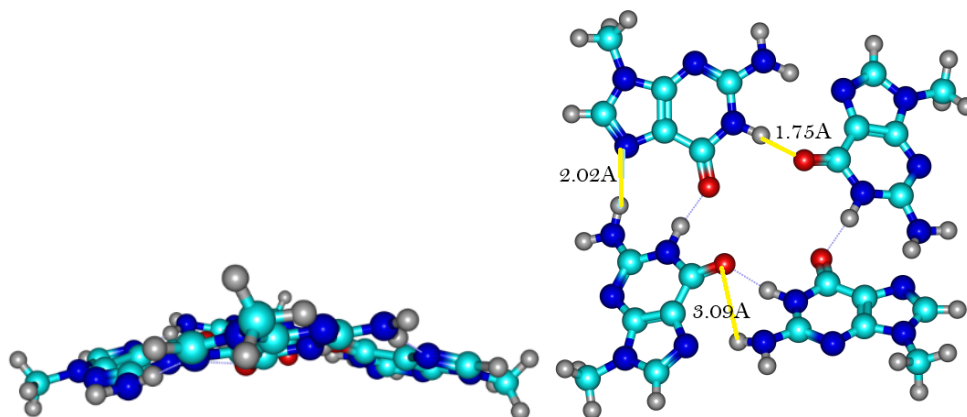


Fig. 5.3.1 Vista lateral (izquierda) y superior (derecha) de la estructura optimizada, utilizando el método MP2 con la base 6-31G\*\*.

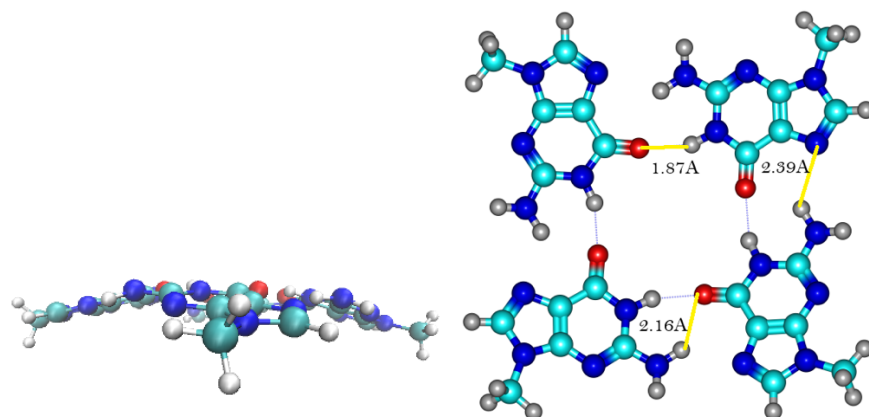


Fig. 5.3.2 Vista superior de la estructura lateral (izquierda) y superior (derecha) utilizando el campo de fuerzas GAFF para realizar la optimización de geometría.

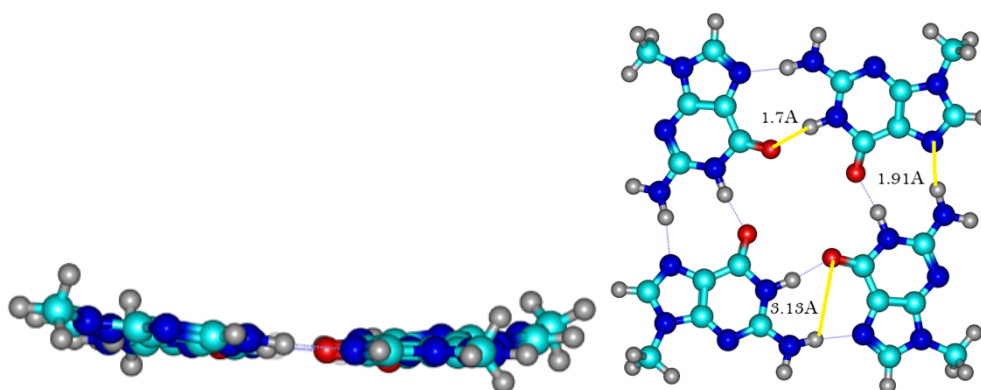


Fig. 5.3.3 Vista lateral (izquierda) y superior (derecha) de la estructura optimizada, utilizando el método PBE con la base 6-31G\*\*.

Para implementar este tipo de análisis en el campo de fuerzas CHARMM se creó un programa en Python que toma una sola estructura de guanosina, formada por una molécula de guanina y azúcar, para crear una estructura tétrada de 4 guanosinas. Dicho programa tiene base en la geometría analítica, ya que toma las coordenadas en X, Y y Z de cada átomo para realizar una rotación de 90 grados respecto a un eje perpendicular; dicho eje es calculado a partir de coordenadas internas de la molécula de guanosina, el proceso se efectúa tres veces para simular 3 guaninas provenientes de otras cadenas de ADN. Para desarrollar el programa se utilizaron las librerías “Numpy” para operaciones con matrices y “Biopython” para hacerlo compatible con el formato “PDB” para archivos de moléculas.

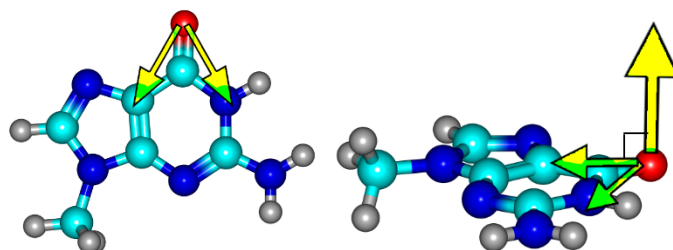


Fig. 5.3.4 Vista superior (izquierda) y vista lateral (derecha) de los vectores utilizados en la molécula de guanina para construir la matriz de rotación.

Adicionalmente se colaboró con el Dr. Victor Anisimov, quien ha realizado múltiples contribuciones a dicho campo de fuerzas. Entre sus aportaciones se encuentran los parámetros específicos para bases metiladas, gracias a ello, se han podido analizar las estructuras resultantes para identificar los mínimos de energía y las conformaciones más estables. Donde se ha observado que las bases nitrogenadas se disponen de manera ordenada en el plano del G-cuádruplex, formando la estructura planar característica.

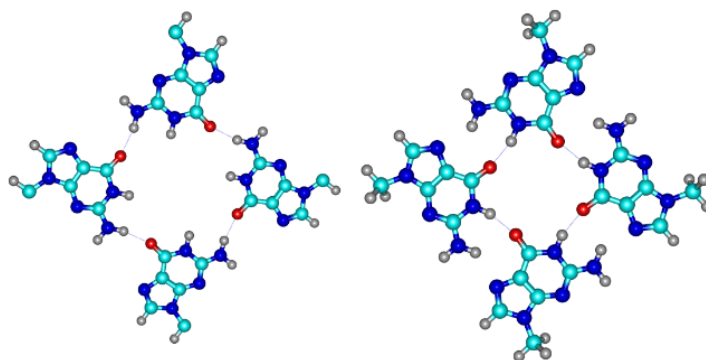


Fig. 5.3.5 Guaninas metiladas en configuración inicial generadas en CHARMM (izquierda). Estructura optimizada en configuración cuádruplex (derecha).

Para caracterizar diferencias entre las estructuras iniciales y las estructuras optimizadas se propuso medir el valor del ángulo y la longitud del enlace de hidrógeno que involucran los átomos H1, H2, O6 y N7 para cada método.

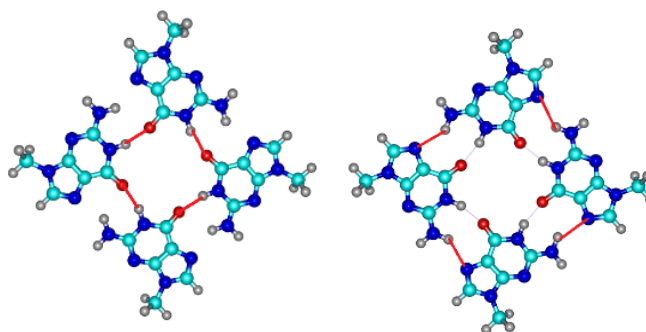


Fig. 5.3.6 Enlace H1-O6 de cuatro guaninas metiladas en posición de G-Cuádruplex (izquierda). Enlace H2-N7 de cuatro guaninas metiladas en posición de G-Cuádruplex (derecha).

Tabla 5.31 Valores de distancia y ángulos entre átomos para guaninas metiladas obtenidos con distintos métodos.

	B3LYP	MP2	PBE	GAFF	CHARMM	Experimental
	Ángstrom Å					
Longitud de Enlace H1-O6	1.76	1.75	1.70	1.87	1.80	1.91
Longitud de Enlace H2-N7	1.99	2.02	1.91	2.39	2.21	1.82
Longitud de Enlace H2-O6	3.05	3.09	3.13	2.16	2.39	3.45
	Grados °					
Ángulo de Enlace H1-O6	3.85	5.64	5.45	17.20	9.85	16.77
Ángulo de Enlace H2-N7	7.12	4.02	4.79	33.90	25.54	6.09
Angulo de Enlace H2-O6	47.43	50.33	49.89	25.05	32.59	46.20

Utilizando un procedimiento similar al de secciones anteriores, hemos evaluado la energía de interacción mediante enfoques tanto de estructura electrónica como de mecánica molecular. El cálculo de esta energía se derivó al restar el cuádruplex del valor de energía mínima de una molécula de guanina de la energía total, dándonos como resultado los siguientes valores:

Tabla 5.3.2 Valores de energía de interacción para guaninas metiladas obtenidos con distintos métodos.

Unidades	B3LYP	MP2	PBE	GAFF	CHARMM
	Kcal/mol				
Energía de interacción de complejo	-89.74	-92.24	-99.40	-69.30	-74.04
Energía de interacción por una guanina	-22.43	-23.06	-24.85	-17.33	-18.51
Energía de interacción de un par de guaninas unidas por enlaces de hidrógeno	-16.79	-18.05	-18.13	-15.97	-16.99
Energía de interacción de una par de guaninas cruzadas	-1.61	-1.34	-1.53	-2.40	-3.03
Energía de interacción de 4 guaninas en conformación cuádruplex	-70.36	-74.88	-75.56	-68.68	-74.04

En la tabla anterior se destaca la conservación de la energía de interacción en el sistema molecular completo con las energías de interacción calculadas individualmente, esto se atribuye a la contribución ligeramente mayor en la energía de interacción de 2 guaninas cruzadas, lo cual va ligado a los parámetros no enlazantes. Se establece que la energía de interacción es de suma importancia para conservar la planicidad entre las bases de guanina, además que el mejor método para realizar el estudio de interacción intermolecular es por método de mecánica molecular, específicamente el campo de fuerzas CHARMM debido a que fue el único método donde se conservó la planicidad del tetraplex.

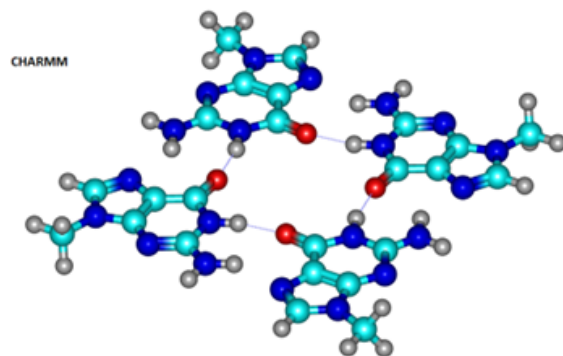


Fig. 5.3.3 Conformación tetraplex con mayor planaridad obtenida con el campo de fuerzas CHARMM.

Este resultado difiere significativamente de resultados que hasta entonces habían sido obtenidos usando el campo de fuerzas de GAFF o métodos DFT y MP2, estos nuevos datos nos proporcionan información valiosa sobre los factores que determinan la estabilidad del G-Cuádruplex. En resumen, la planicidad se conserva únicamente para el campo de fuerzas CHARMM, al realizar una comparación cualitativa con los otros métodos se pueden apreciar deformaciones considerables en la estructura.

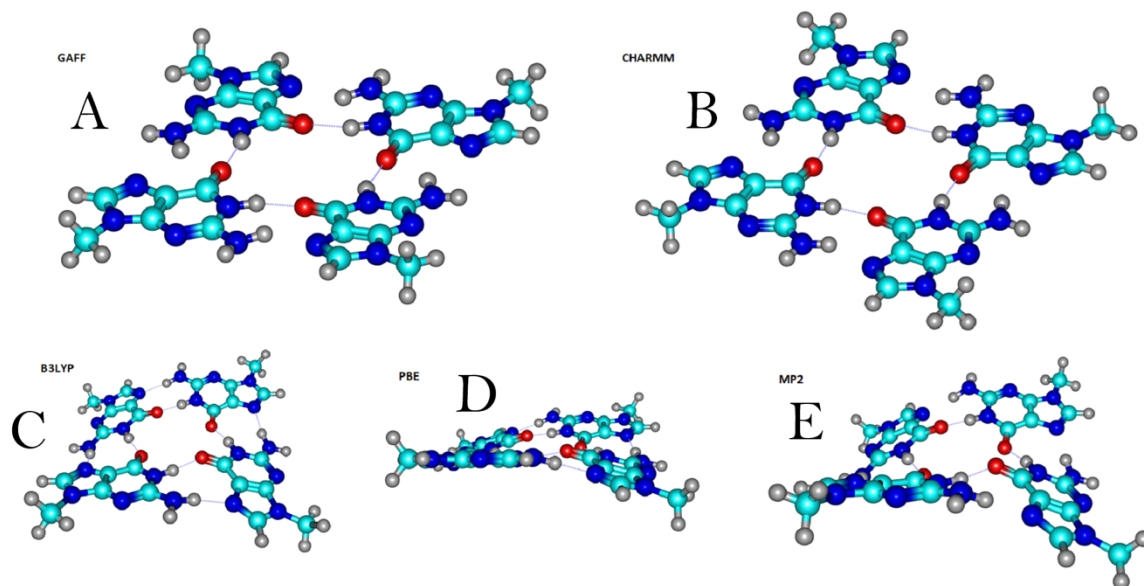


Fig. 5.3.4 Mínimos geométricos obtenidos con distintos métodos computacionales para observar la planicidad. La letra A) corresponde a GAFF, B) corresponde a CHARMM, C) corresponde a B3LYP, D) corresponde a PBE, por último, E) corresponde a MP2.

Estos resultados podrían sentar las bases para una investigación más profunda y exhaustiva sobre las regularidades de la estructura espacial del G-Cuádruplex. Se espera que los

resultados de este estudio contribuyan al avance de la parametrización de campos de fuerza para sistemas moleculares similares al G-Cuádruplex.

## 5.4 Dinucleosidos monofosfato

Los dinucleósidos monofosfato (DMP) constan de dos partes: un azúcar de cinco carbonos (ribosa o 2' desoxirribosa) y una base nitrogenada. Ejemplos de nucleósidos incluyen la adenosina, guanósina, citidina y timidina. Actúan como moléculas de señalización y son precursores de los nucleótidos necesarios para la síntesis de ADN y ARN. También juegan un papel crucial en medicina y biología molecular, y se utilizan como antivirales.

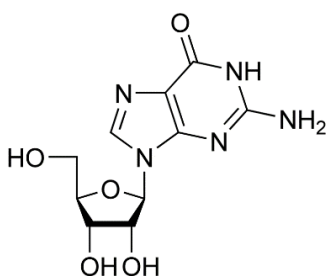


Fig. 5.4.1 Nucleósido de guanina, comúnmente conocido como Guanósina.

Consecuentemente, un dinucleósido monofosfato es una estructura molecular conformada por dos nucleósidos unidos por un grupo fosfato. Es importante que el sistema tenga una carga neta de cero para representar un sistema neutro eléctricamente. En nuestras estructuras los grupos fosfato poseen cargas negativas, añadir iones positivos como el sodio, que tiene una carga positiva nos ayuda a neutralizar dichas cargas.

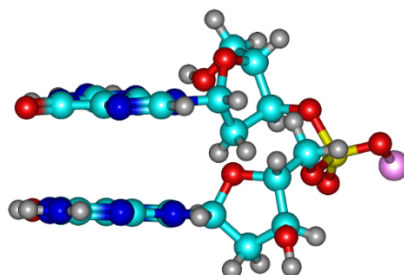


Fig. 5.4.2 Cadena única del Dinucleósido A1001-A1002 correspondiente a la estructura 1JPQ

Analizando la simetría diversas estructuras G-Cuádruplex, debido a la estructura 1JPQ, debido a que es la estructura que presenta mayor simetría inicial en cuanto a longitudes de enlace de hidrógeno, se optimizaron los dinucleósidos monofosfato por tres diferentes campos de fuerzas: BSC1, OL15 y FF99. Como se puede apreciar en la figura 5.4.3, en los tres campos se pueden apreciar cambios en la orientación de los grupos OH de la

terminación 5' los cuales son atraídos hacia la base, dando lugar a un enlace de hidrógeno de 1.8Å.

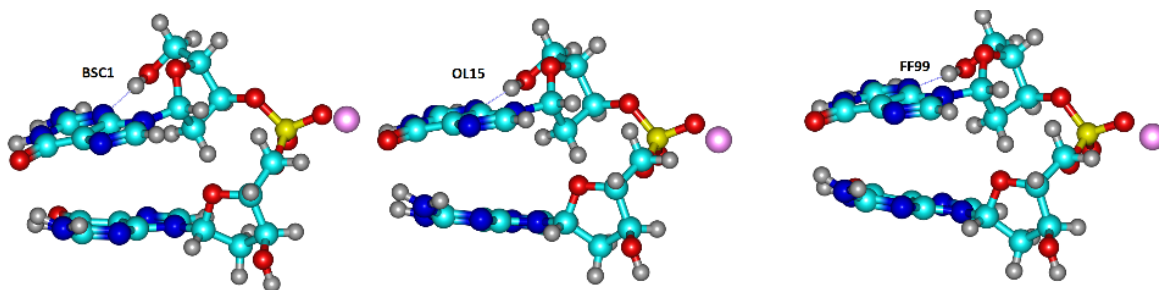


Fig. 5.4.3 Formación de enlace de hidrógeno como resultado de optimización con tres campos de fuerza diferentes.

Tabla 5.4.1 Valores de ángulo para un dinucleósido monofosfato experimental 1JPQ

1JPQ	Experimental	BSC1	FF99	OL15
Base 1	1	1	1	1
Base 2	2	2	2	2
$\delta 1$	144.4	148	143.3	144.8
$\epsilon$	178.8	186.4	188.2	184.8
$\zeta$	274.8	280	282.1	279.9
$\alpha$	305.1	294.4	295.2	296.4
$\beta$	169.3	161.5	164.9	161.6
$\gamma$	48.5	58.5	56.1	58.2
$\delta 2$	130.3	130.3	130.3	130.3
P 1,2	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo
	C1'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo
umax 1,2	38.8	39.9	37.9	37.6
	44.3	37.6	30.1	32.8
$\chi$ 1,2	63.4	60.7	54	59
	247.8	265.1	266.3	264.2
P1	168.7	167.4	159.4	162.6
P2	140.4	145	147.8	144.3
S. posicion	3.02	7.19	7.18	7.2
(S. posicion)	2.66	4.02	3.99	4.02

En todos los campos de fuerza podemos observar distorsiones de estructuras como resultado de la formación de enlaces H artificiales por el grupo O-H del carbono C5'. Para evitar la formación del enlace artificial se realizó una restricción del ángulo diedro de los átomos H-O-C5'-C4'.

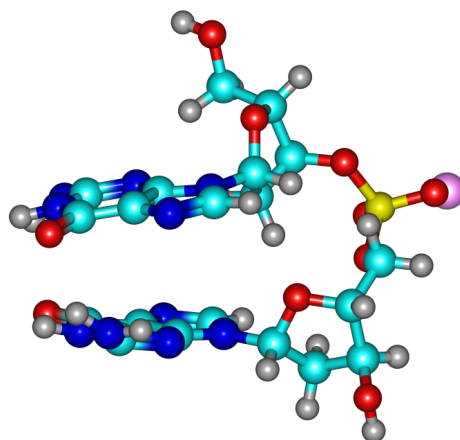


Fig. 5.4.3 Dinucleósido monofosfato 1JPQ optimizado bajo el campo de fuerzas BSC1 fijando una rotación en el ángulo de torsión.

En la imagen se pueden observar la restricción del enlace de hidrógeno, lo cual se logró mediante el uso de una herramienta llamada “*Restraint*”, la cual es una función de energía sin fijación absoluta de la cantidad deseada; se puede usar para restringir las coordenadas cartesianas de los átomos seleccionados, o se pueden aplicar restricciones de coordenadas internas. Consecuentemente, se encontraron los ángulos promedio y los valores mínimos de energía para cada una de las familias.

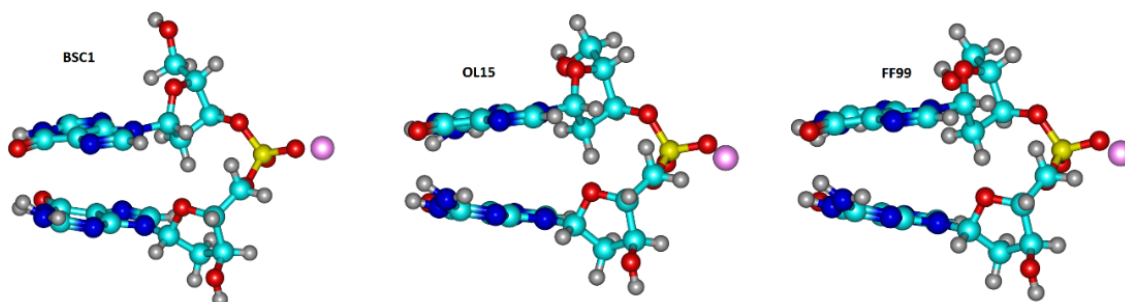


Fig. 5.4.4 Formación de enlace de hidrógeno por optimización con tres campos de fuerza diferentes (izquierda BSC1, medio OL15 y derecha FF99) con restricción del ángulo diedro H-O-C5'-C4'.

Los resultados nos muestran que el campo BSC1 presenta las menores distorsiones en comparación con los otros dos campos.

Tabla 5.4.2 Valores de ángulo experimentales y optimizados mediante distintos campos de fuerzas usando la función restraint.

1JPQ	Experimental	BSC1	FF99	OL15
Base 1	1	1	1	1
Base 2	2	2	2	2
$\delta_1$	144.4	155.7	135.5	133.6
$\epsilon$	178.8	187	190.3	184.9
$\zeta$	274.8	280	282.6	277.9
$\alpha$	305.1	295	294.7	297.6
$\beta$	169.3	163.7	167.2	163.5
$\gamma$	48.5	56.9	51.3	56.6
$\delta_2$	130.3	141.5	139.9	138.3
P 1,2	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo
	C1'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo
umax 1,2	38.8	41.1	42.6	41.4
	44.3	41.3	37.3	38.3
$\chi$ 1,2	63.4	74.5	58.7	68
	247.8	268	271	263.7
P1	168.7	178.1	147.1	146.4
P2	140.4	151	150.8	147.2
S. posicion	3.02	7.04	7.16	7.13
(S. posicion)	2.66	4.3	4.19	4.31

Se propuso optimizar sin las bases de guanina otras dos clases de dinucleósidos monofosfatos que guardan similitud con familias B1 y B2 de ADN dúplex y de esa forma poder establecer una familia equivalente para nuestras estructuras G-Cuádruplex.

Tabla 5.4.3 Valores de ángulos obtenidos para familias de ADN BB1S, BB2S y BBS1. Con el campo de fuerzas CHARMM.

Familia	$\delta_1(^{\circ})$	$\epsilon(^{\circ})$	$\zeta(^{\circ})$	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$	$\delta_2(^{\circ})$	Energía(Kcal/mol)
BBS1	144.44	188.65	275.53	294.54	170.22	47.79	139.36	-125.57
BB1S	143.74	206.49	284.37	308.17	280.27	305.39	158.47	-131.75
BB2S	133.04	191.55	235.19	61.97	173.98	301.96	152.13	-124.86

El paso siguiente fue realizar una segunda minimización de energía sin restricciones del mismo dinucleósido monofosfato 1JPQ, con lo cual se observó que la interacción entre ambos átomos ya no está presente, obtenido esto, podemos proseguir con nuestro estudio buscando un ajuste de parámetros en el ángulo diedro para llegar a una corrección en los cálculos para otros campos de fuerza, de esa forma crear una herramienta útil para utilizar en nuestros futuros análisis.

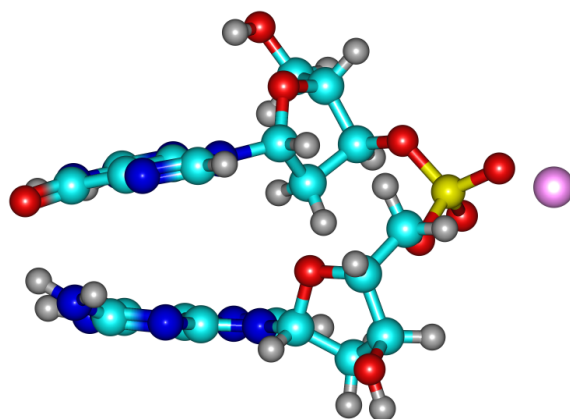


Fig. 5.4.5 Dinucleósido monofosfato 1JPQ optimizado posterior a la fijación en la rotación del ángulo diedro de hidrógeno.

Tabla 5.4.4 Valores de ángulo experimentales y optimizados posteriores a resultados *Restraint*, para estructuras 1JPQ, 1EN3 y 5UA3.

Estructura	1JPQ	1JPQ BSC1	2da OPT	1EN3	1EN3 BSC1	2da OPT2	5UA3	5UA3 BSC1	2da OPT3
cdDMP	DG5	DG5	DG5	DG5	DG5	DG5	DG5	DG5	DG5
cdDMP	DG3	DG3	DG3	DG3	DG3	DG3	DG3	DG3	DG3
$\delta_1$	144.4	155.7	154.2	148.3	140.7	140.7	141.7	155.7	154.4
$\epsilon$	178.8	187	187	192.4	185.3	185.3	197.5	204.3	204.8
$\zeta$	274.8	280	280.3	264.8	280.6	280.7	257.3	289.1	288.3
$\alpha$	305.1	294.3	293.6	292.2	297.4	297.4	282	289.9	289.9
$\beta$	169.3	163.7	164	166.6	166.7	166.6	196.4	172.5	172.9
$\gamma$	48.5	56.9	57.2	48.3	58.7	58.7	41.5	56.7	56.3
$\delta_2$	130.3	141.5	142.8	113.6	145.1	145.1	147.5	152.9	152.8
P 1,2	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo	C3'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo	C3'-exo	C2'-endo
	C1'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C1'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo	C3'-exo	C3'-exo
umax 1,2	38.8	41.1	41	38.1	44.6	44.6	37.1	38.4	38.5
	44.3	41.3	40.1	40.1	37.5	37.6	38.6	33.4	33.4
$\chi$ 1,2	63.4	74.5	63.4	280.5	232.2	232.1	229	183.7	83.6
	247.8	268	270	258.7	267.3	267.4	262.3	278.7	279.1
P1	168.7	178.1	175.1	181.4	151.4	151.5	155.1	181.5	178.1
P2	140.4	151	154.2	115.1	161.5	161.4	162.3	198.9	198.8
S. posicion	3.02	7.04	7.19	8.53	2.5	2.5	2.5	6.01	6.03
(S. posicion)	2.66	4.3	4.09	5.04	0.86	0.86	0.59	3.04	3.05

En el caso del campo de fuerzas CHARMM el enlace artificial de hidrógeno sigue presente, así se puede descartar el atribuir el defecto a un software específico.

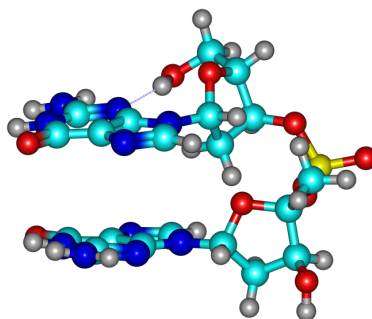


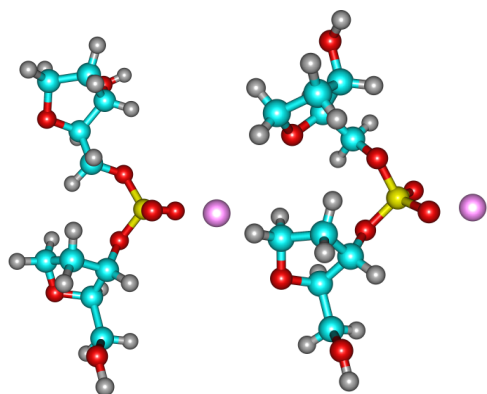
Fig. 5.5.3 Dinucleósido monofosfato 1JPQ optimizado bajo el campo de fuerzas CHARMM.

La diferencia más notable es que en este caso no se necesitan átomos de sodio para neutralizar cargas del esqueleto azúcar-fosfato. En este nuevo software se puede especificar que estamos trabajando con fragmentos específicos de ADN y así podemos ignorar ciertas interacciones que estarían en los extremos de nuestra cadena.

## 5.5 Medición de esqueletos azúcar-fosfato

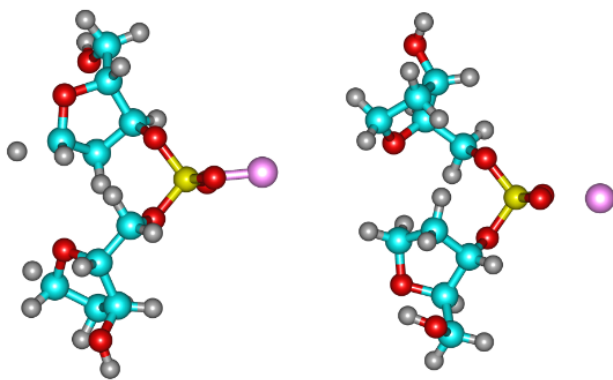
El esqueleto azúcar-fosfato, en inglés sugar-phosphate backbone (SPB) se refiere a la estructura alternante de azúcar y fosfato en la molécula de ácido nucleico, ya sea ADN (ácido desoxirribonucleico) o ARN (ácido ribonucleico). Los ángulos de torsión en el esqueleto del G-Cuádruplex pueden variar, sin embargo, algunas de estas variaciones son similares con las estructuras de doble hélice. Como se mencionó anteriormente en la sección 1.4,

Para optimizar la geometría de diferentes fragmentos mínimos y analizar sus características estructurales, se eligieron las clases conformacionales para los fragmentos de G-cuádruplex en una conformación similar a la que adopta una doble hélice de ADN. Según las investigaciones realizadas, se sabe que el esqueleto azúcar-fosfato juega un papel crucial en la dependencia de la secuencia de los nucleótidos. La finalidad de optimizar sin las bases de guanina es verificar, comprender y establecer conclusiones sobre la dependencia de las regularidades de formación en la correspondencia de regiones conformacionales de ángulos de torsión del esqueleto a mínimos de energía para SPBs separados. De esa forma podríamos determinar los mínimos de energía correspondientes a la estructura azúcar fosfato. Para lograr la optimización se hará uso de cargas ya calculadas por otros miembros del cuerpo académico [96].



*Fig. 5.5.1 Estructuras optimizadas de esqueleto azúcar-fosfato sin bases nitrogenadas, (izquierda) bajo el campo BSC1 y a la (derecha) OL15.*

Nos dispusimos a realizar la separación de estas nuevas subunidades. Removiendo las bases nitrogenadas, utilizamos únicamente los grupos fosfato y anillos de azúcar para obtener los mínimos de energía en el campo de fuerzas OL15 incluido en la paquetería AMBER. Una vez obtenida la estructura óptima volvimos a realizar la medición de ángulos para posteriormente hacer una comparación cualitativa con los valores establecidos en DNATCO [97] Tras optimizar los campos de fuerza BSC1 y OL15, se puede observar que el enlace de hidrógeno es inexistente por la falta de atracción por el átomo de oxígeno en la base de guanina.



*Fig. 5.5.2 Fragmento de estructura 4R45 inicial (izquierda) y optimizada con el campo de fuerzas OL15 (derecha).*

Tabla 5.5.1 Diversas Estructuras pertenecientes a la familia BBS1.

Tipo	Estructura	CANA	NtC	$\delta 1$	$\epsilon$	$\zeta$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta 2$	P1	P2	Vmax1	Vmax2
Experimental	1jpdg_A_DG1001_DG1002	SYN	BBS1	144.4	178.8	274.8	305.1	169.3	48.5	130.3	C2'-endo	C1'-exo	38.8	44.3
SPB	1jpdg_A_DG1001_DG1002	SYN	BBS1	133.7	189.4	278.8	292.8	167.2	42.9	143.1	C1'-exo	C2'-endo	44	39.3
Experimental	1jpdg_A_DG1011_DG1012	SYN	BBS1	153.2	191.2	269.4	298.1	169.1	48.5	134.2	C3'-exo	C2'-endo	40.6	41.1
SPB	1jpdg_A_DG1011_DG1012	SYN	BBS1	141	193.5	278.7	292.8	170.1	43.2	142.9	C2'-endo	C2'-endo	43.2	39.4
Experimental	1jpdg_B_DG2003_DG2004	SYN	BBS1	148.5	196.3	270.7	297.2	169.9	44.4	140.2	C2'-endo	C2'-endo	39.5	43.1
SPB	1jpdg_B_DG2003_DG2004	SYN	BBS1	141	193.5	278.7	292.8	170.1	43.1	142.9	C2'-endo	C2'-endo	43.2	39.3
Experimental	1jpdg_A_DG1003_DG1004	SYN	BBS1	150.1	193.5	266.7	294.9	169	52.7	136.6	C2'-endo	C2'-endo	41.5	43.5
SPB	1jpdg_A_DG1003_DG1004	SYN	BBS1	141	193.6	278.7	292.9	170.1	43.1	142.9	C2'-endo	C2'-endo	43.1	39.3
Experimental	1jpdg_A_DG1009_DG1010	SYN	BBS1	147.3	174.8	271.6	293.3	172.6	66.3	144.6	C2'-endo	C2'-endo	38.9	46.2
SPB	1jpdg_A_DG1009_DG1010	SYN	BBS1	141.3	193.1	281.2	292	169.6	43.4	143	C2'-endo	C2'-endo	43.1	39.4
Experimental	1jpdg_B_DG2001_DG2002	SYN	BBS1	152.2	173.9	279.7	278	178.1	68.1	134.8	C2'-endo	C2'-endo	41.2	45.2
SPB	1jpdg_B_DG2001_DG2002	SYN	BBS1	133.7	189.4	278.8	292.8	167.3	42.9	143.2	C1'-exo	C2'-endo	43.9	39.3
Experimental	1jpdg_B_DG2011_DG2012	SYN	BBS1	153.7	186.6	270.9	308	170.6	38.7	129.5	C3'-exo	C1'-exo	40	40.7
SPB	1jpdg_B_DG2011_DG2012	SYN	BBS1	141	193.5	278.7	292.8	170.1	43.2	142.8	C2'-endo	C2'-endo	43.1	39.3
Experimental	2gwqdg_A_DG10_DG11	SYN	BB1S	133.8	190.7	289.9	301.5	268.9	311.1	151.3	C1'-exo	C3'-exo	41	35.4
SPB	2gwqdg_A_DG10_DG11	SYN	BB1S	132	189.8	271.9	313	301.1	305	166.4	C1'-exo	C4'-endo	43.2	44.6
Experimental	4r45_A_DG1003_DG1004	SYN	BBS1	141.2	188.5	276.3	290	170.3	55.2	141.7	C2'-endo	C2'-endo	34.6	42
SPB	4r45_A_DG1003_DG1004	SYN	BBS1	141.1	193.5	278.7	292.8	170.1	43.2	142.9	C2'-endo	C2'-endo	43.1	39.3
Experimental	4r45_A_DG1009_DG1010	SYN	BBS1	153.3	176.6	271.4	287.8	171.9	67.5	139	C2'-endo	C2'-endo	38.2	43.5
SPB	4r45_A_DG1009_DG1010	SYN	BBS1	141.3	193	281.2	292	169.5	43.4	143	C2'-endo	C2'-endo	43.2	39.4
Experimental	4r45_A_DG1011_DG1012	SYN	BBS1	154.6	187.9	266.6	303	170	48.7	130.6	C2'-endo	C1'-exo	38.8	37.8
SPB	4r45_A_DG1011_DG1012	SYN	BBS1	141	193.6	278.7	292.8	170.1	43.2	142.8	C2'-endo	C2'-endo	43.1	39.3
Experimental	4r45_B_DG2001_DG2002	SYN	BBS1	140.8	179.8	280	290.2	177.2	53.5	135.7	C2'-endo	C1'-exo	38.1	41.7
SPB	4r45_B_DG2001_DG2002	SYN	BBS1	133.8	189.5	278.7	292.9	167.3	42.8	143.2	C1'-exo	C2'-endo	44	39.3
Experimental	4r45_B_DG2003_DG2004	SYN	BBS1	141.3	189.6	275	292.3	170	53.3	142.3	C2'-endo	C2'-endo	35	42.1
SPB	4r45_B_DG2003_DG2004	SYN	BBS1	141.1	193.6	278.6	292.8	170.1	43.2	142.8	C2'-endo	C2'-endo	43.1	39.3
Experimental	4r45_B_DG2009_DG2010	SYN	BBS1	150.4	177.2	270.5	291.5	172.1	64.3	140.9	C2'-endo	C2'-endo	38.2	44.1
SPB	4r45_B_DG2009_DG2010	SYN	BBS1	141.4	193.1	281.2	292.1	169.5	43.4	143	C2'-endo	C2'-endo	43.1	39.4
Experimental	4r45_B_DG2011_DG2012	SYN	BBS1	153.1	186.8	266.1	294.8	172.1	43.7	129.9	C2'-endo	C1'-exo	38.5	36.1
SPB	4r45_B_DG2011_DG2012	SYN	BBS1	141	193.5	278.7	292.9	170.1	43.2	142.9	C2'-endo	C2'-endo	43.1	39.3

La comparación se realizó uno a uno para cada valor, tomando como criterio un rango de  $\pm 30^\circ$  para cada ángulo, logramos designar por familias las nuevas estructuras. Existen valores de ángulos que coinciden con ciertas familias de ADN, un ejemplo es el ángulo  $\delta 1$ , el cual va de  $139^\circ$  hasta  $146^\circ$ . Tomando como referencia la siguiente tabla 5.4.3

Tabla 5.5.2 Diversas Estructuras pertenecientes a la familia BB1S.

Tipo	Estructura	CANA	NtC	$\delta 1$	$\epsilon$	$\zeta$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta 2$	P1	P2	Vmax1	Vmax2
Experimental	1jpdg_A_DG1010_DG1011	SYN	BB1S	144.6	203.1	270.8	315	250	305.1	153.2	C2'-endo	C3'-exo	46.2	40.6
SPB	1jpdg_A_DG1010_DG1011	NAN	BB1S	132.1	189.8	271.8	313.1	301	305	166.4	C1'-exo	C4'-endo	43.2	44.6
Experimental	1jpdg_B_DG2010_DG2011	SYN	BB1S	161.8	199.1	289.4	306.3	257.9	305.3	153.7	C3'-exo	C3'-exo	43.9	40
SPB	1jpdg_B_DG2010_DG2011	NAN	BB1S	139.7	196.2	272.9	310	299.9	306.8	166.4	C2'-endo	C4'-endo	42.6	44.6
Experimental	1jb7-dg_G_DG10_DG11	SYN	BB1S	148.2	210.5	290.1	304	260.6	299.4	150.2	C2'-endo	C2'-endo	39.8	35.2
SPB	1jb7-dg_G_DG10_DG11	NAN	NANT	148.6	237.6	298.7	307.7	301.2	308	163	C2'-endo	C3'-exo	38.3	36
Experimental	1jb7-dg_H_DG10_DG11	SYN	BB1S	148	210.6	289.4	303.5	260.9	300.2	151.1	C2'-endo	C2'-endo	40.4	35.7
SPB	1jb7-dg_H_DG10_DG11	NAN	NANT	148.6	237.5	298.8	307.6	301.2	308	163	C2'-endo	C3'-exo	38.3	36
Experimental	2gwqdg_A_DG10_DG11	SYN	BB1S	133.8	190.7	289.9	301.5	268.9	311.1	151.3	C1'-exo	C3'-exo	41	35.4
SPB	2gwqdg_A_DG10_DG11	NAN	BB1S	132	189.8	271.9	313	301.1	305	166.4	C1'-exo	C4'-endo	43.2	44.6
Experimental	2gwqdg_G_DG82_DG83	SYN	BB1S	134.3	196.7	280.6	315.8	257.8	257.8	147.8	C2'-endo	C2'-endo	41.5	34.5
SPB	2gwqdg_G_DG82_DG83	NAN	BB1S	132.1	189.8	271.8	313.1	301	305	166.4	C1'-exo	C4'-endo	43.2	44.6
Experimental	3nypdg_A_DG10_DG11	SYN	BB1S	129.8	198.2	287.1	238.2	295.6	255.6	145.9	C2'-endo	C2'-endo	44.2	33.7
SPB	3nypdg_A_DG10_DG11	SYN	BB1S	132.1	189.8	271.8	313.1	301	305	166.4	C1'-exo	C4'-endo	43.2	44.6
Experimental	3nypdg_B_DG10_DG11	SYN	BB1S	130.9	190.9	285.9	304	268	305.5	152.7	C2'-endo	C3'-exo	41.6	37.8
SPB	3nypdg_B_DG10_DG11	SYN	BB1S	132.1	189.8	271.8	313.1	301	305	166.4	C1'-exo	C4'-endo	43.2	44.6
Experimental	4r45_A_DG1010_DG1011	SYN	BB1S	139	202	270.3	316.6	252.9	306.4	154.6	C2'-endo	C2'-endo	43.5	38.8
SPB	4r45_A_DG1010_DG1011	SYN	BB1S	132.1	189.8	271.8	313.1	301	305.1	166.4	C1'-exo	C4'-endo	43.1	44.5
Experimental	4r45_B_DG2010_DG2011	SYN	BB1S	140.9	203	264	320.4	246.8	310	153.1	C2'-endo	C2'-endo	44.1	38.5
SPB	4r45_B_DG2010_DG2011	SYN	BB1S	132.1	189.8	271.7	313.2	301	305	166.4	C1'-exo	C4'-endo	43.2	44.6

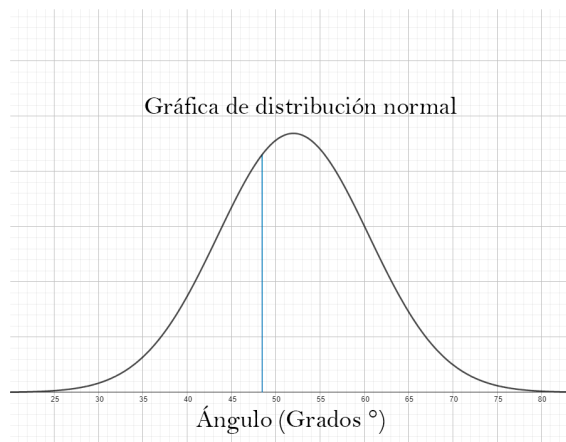
A pesar que la mayoría de las estructuras correspondían a la familia BBS1, también se encontraron otras estructuras que pertenecen a las familias BB1S y BB2S, que guarda gran similitud con la familia predominante de estructuras dúplex BB00. Las estructuras BBS1 fueron de interés por el hallazgo de una nueva estructura de mínima energía.

Tabla 5.5.3 Diversas estructuras pertenecientes a la familia BB2S.

Tipo	Estructura	CANA	NtC	$\delta 1$	$\epsilon$	$\zeta$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta 2$	P1	P2	Vmax1	Vmax2
Experimental	1jpqdg_A_DG1002_DG1003	SYN	BB2S	130.3	189.8	222.1	52.7	174.8	289.6	150.1	C1'-exo	C2'-endo	44.3	41.5
SPB	1jpqdg_A_DG1002_DG1003	NAN	BB2S	130.1	195	229.3	66.2	188.9	307.2	161.1	C1'-exo	C3'-exo	44	39.4
Experimental	1jpqdg_B_DG2002_DG2003	SYN	BB2S	134.8	196.9	224.6	40.7	192	289.2	148.5	C2'-endo	C2'-endo	45.2	39.5
SPB	1jpqdg_B_DG2002_DG2003	NAN	BB2S	130.2	195.1	229.3	66.2	188.9	307.2	161	C1'-exo	C3'-exo	44	39.4
Experimental	1jb7-dg_G_DG2_DG3	SYN	BB2S	136	196.9	231.6	23.6	191.7	297.8	143.2	C2'-endo	C2'-endo	37.2	34.8
SPB	1jb7-dg_G_DG2_DG3	NAN	NANT	143	189.7	273	116.2	109.8	319.3	163.2	C2'-endo	C3'-exo	38.6	49.7
Experimental	1jb7-dg_H_DG2_DG3	SYN	BB2S	133.3	196.3	223.4	40.3	181.5	292.6	145	C2'-endo	C2'-endo	39	34.5
SPB	1jb7-dg_H_DG2_DG3	NAN	NANT	139.2	189.8	271.9	117.3	108.8	318.9	163.3	C2'-endo	C3'-exo	40.7	49.6
Experimental	2gwqdg_A_DG2_DG3	SYN	BB2S	127.5	187.7	234.5	52.3	183.2	289	141.9	C1'-exo	C2'-endo	36.7	37.8
SPB	2gwqdg_A_DG2_DG3	NAN	BB2S	130.1	195.1	229.2	66.2	188.9	307.3	161	C1'-exo	C3'-exo	44	39.5
Experimental	2gwqdg_B_DG14_DG15	SYN	BB2S	131.1	179.5	232.6	60.8	180.8	289.6	141	C1'-exo	C2'-endo	36.7	35.2
SPB	2gwqdg_B_DG14_DG15	NAN	BB2S	130.1	195.1	229.3	66.3	188.8	307.2	161	C1'-exo	C3'-exo	44	39.5
Experimental	2gwqdg_B_DG22_DG23	SYN	BB2S	133.8	183.3	226.7	36.8	183.7	310.6	137.4	C2'-endo	C2'-endo	39.1	34.3
SPB	2gwqdg_B_DG22_DG23	NAN	BB2S	130.1	195	229.3	66.2	188.9	307.2	161	C1'-exo	C3'-exo	44	39.5
Experimental	2gwqdg_C_DG34_DG35	SYN	BB2S	127.1	179.9	232.5	71	161.5	285.6	138.2	C1'-exo	C2'-endo	37.2	35.9
SPB	2gwqdg_C_DG34_DG35	NAN	BB2S	130	195	229.3	66.2	188.9	307.2	161	C1'-exo	C3'-exo	44	39.5
Experimental	2gwqdg_D_DG46_DG47	SYN	BB2S	130.6	199.6	229.3	36.8	185.9	297.4	139.3	C1'-exo	C2'-endo	40.1	36.8
SPB	2gwqdg_D_DG46_DG47	NAN	BB2S	130.1	195.1	229.2	66.2	188.8	307.2	161	C1'-exo	C3'-exo	44	39.5
Experimental	3nypdg_A_DG2_DG3	SYN	BB2S	135.3	198.7	216.3	54.3	172.4	284.3	145	C2'-endo	C2'-endo	40.6	39
SPB	3nypdg_A_DG2_DG3		BB2S	130.1	195	229.3	66.2	188.9	307.2	161	C1'-exo	C3'-exo	43.9	39.5
Experimental	3nypdg_B_DG2_DG3	SYN	BB2S	129.6	192.8	221.1	57.1	166.2	289.5	142.6	C2'-endo	C2'-endo	41.9	34.6
SPB	3nypdg_B_DG2_DG3		BB2S	130.1	195	229.3	66.2	188.9	307.2	161	C1'-exo	C3'-exo	44	39.5
Experimental	4r45_A_DG1002_DG1003	SYN	BB2S	135.6	193.3	219.2	44.8	179.4	293.3	141.2	C1'-exo	C2'-endo	42	34.6
SPB	4r45_A_DG1002_DG1003		BB2S	130.2	195	229.3	66.2	189.9	307.2	161.1	C1'-exo	C3'-exo	43.9	39.5
Experimental	4r45_B_DG2002_DG2003	SYN	BB2S	135.7	194.5	220.6	45.6	181.1	290.4	141.3	C1'-exo	C2'-endo	41.7	35
SPB	4r45_B_DG2002_DG2003		BB2S	130.1	195.1	229.3	66.3	188.9	307.2	161	C1'-exo	C3'-exo	43.9	39.5

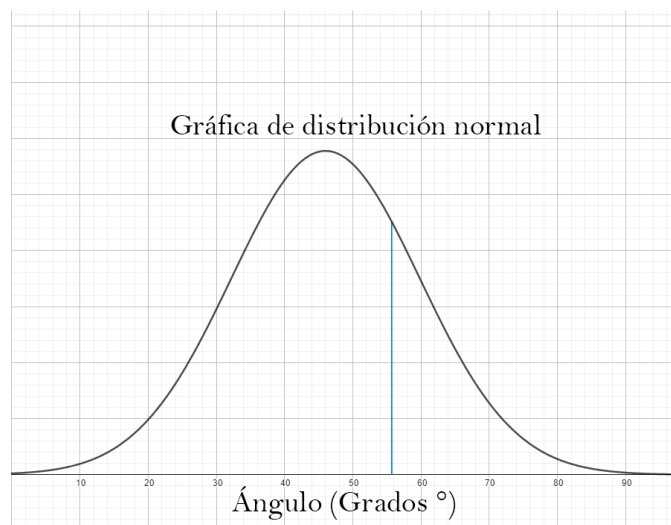
Al realizar diversas optimizaciones se encontraron 3 principales mínimos de energía con valores de 124, 125 y 127 kcal/mol, un par de mínimos mencionados corresponden al mismo par de mínimos obtenidos por otros miembros del cuerpo académico para familias dúplex.

Debido al reducido rango y similitud entre ángulos  $\epsilon$ ,  $\zeta$  y  $\beta$  que existe entre las familias, se constató que los otros ángulos determinantes serían  $\alpha$  y  $\gamma$ . Para el 45.6% de las estructuras analizadas obtuvimos similitudes con el ángulo  $\gamma$ , obteniendo valores en un rango que van de 38.7° a 68.1° valor promedio de 48.48° posiciona a estas estructuras en la familia BBS1.



Gráfica 5.5.1 Distribución normal para el ángulo gamma en relación a la similitud con familias BBS1.

Para el 19.76% de las estructuras analizadas obtuvimos similitudes con el ángulo  $\alpha$ , obteniendo valores en un rango que van de  $23.6^\circ$  a  $71^\circ$  y un valor promedio de  $55.71^\circ$  posiciona a estas estructuras en la familia BB2S.



Gráfica 5.5.2 Distribución normal para el ángulo alpha en relación a la similitud con familias BB2S.

Al finalizar las optimizaciones se obtuvo que las estructuras elegidas de familia BBS1 no cambiaron de familia respecto a las iniciales, lo cual sugiere que son conformaciones estables, por el contrario, para familias BB1S y BB2S se observaron grandes cambios en el ángulo  $\gamma$ .

## 5.6 Dinucleósidos monofosfato complementarios

Los dinucleósidos monofosfato complementarios son moléculas compuestas por dos dinucleósidos monofosfato unidos entre sí mediante enlaces de hidrógeno. Cada nucleósido está formado por una base nitrogenada, un azúcar (ribosa o desoxirribosa) y un grupo fosfato. La característica clave de un dinucleósido monofosfato complementario es que los nucleótidos que lo componen están emparejados de acuerdo con las reglas de complementariedad de las bases nitrogenadas en el ADN o ARN, sin embargo, en el G-Cuádruplex, ambas bases nitrogenadas son de guanina.

Las cadenas de ADN tienen la particularidad que pueden llegar a ser paralelas o antiparalelas entre sí. En el caso del G-cuádruplex, la orientación de dichas cadenas nos otorga información acerca de los distintos tipos de emparejamientos de bases de guanina. Algunos de los emparejamientos estudiados se presentan a continuación:

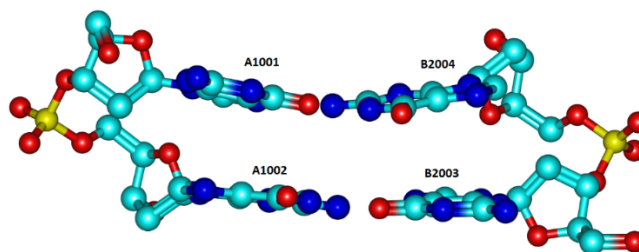


Fig. 7.6.1 Configuración Antiparalela de Bases de guanina del cuádruplex 1JPQ.

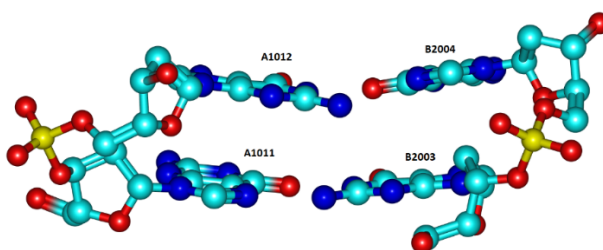


Fig. 5.6.2 Configuración paralela de bases de guanina del cuádruplex 1JPQ.

Para descubrir la afinidad entre las estructuras al cambiar de una familia a otra, se llevó a cabo un análisis adicional de más estructuras utilizando métodos previamente aplicados..

Tabla 5.6.1 Valores de parámetros experimentales para la estructura 2MS6.

2MS6	A	B	A2	D	A3	D4	C	D5
Ter	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'
Base 1	G-4	G-11	G-4	G-25	G-5	G-26	G-18	G-25
Base 2	G-5	G-12	G-5	G-26	G-6	G-27	G-19	G-26
$\delta_1$	145.3	129.8	145.3	102.3	137.2	151.3	134.3	102.3
$\epsilon$	234.7	233.5	234.7	175.2	66.8	151.3	216.4	175.2
$\zeta$	204.1	181.3	204.1	255.1	173.1	262.2	179.3	255.1
$\alpha$	314.1	319.6	314.1	242.6	294.8	235.6	307.4	242.6
$\beta$	129.1	108	129.1	205.4	116.6	86.2	125.4	205.4
$\gamma$	33.1	47.3	33.1	82.4	44.6	121.5	61.3	82.4
$\delta_2$	137.2	130.4	137.2	151.3	66.8	97.2	126.9	151.3
P 1,2	141.3	137.9	141.3	88.8	136.7	155.7	130.5	88.8
	136.7	127.1	136.7	155.7	27.1	20.3	127.4	155.7
u <sub>max</sub> 1,2	49.2	42	49.2	38.6	44.7	47.4	53.5	38.6
	44.7	53.4	44.7	47.4	45.1	31.1	31.6	47.4
$\chi$ 1,2	235.7	290.6	235.7	228.4	248.1	251.2	241.5	228.4
	248.1	250.1	248.1	251.2	189.8	179.7	226.1	251.2
5'	C1'-exo	C1'-exo	C1'-exo	O4'-endo	C1'-exo	C2'-endo	C1'-exo	O4'-endo
3'	C1'-exo	C1'-exo	C1'-exo	C2'-endo	C3'-endo	C3'-endo	C1'-exo	C2'-endo
Stacking	4.38	2.68	1.73	4.99	0.9	4.02	3.11	1.45
h-Twist	27.23		26.33		32.44		29.14	
h-Rise	3.28		3.57		3.71		3.15	
Buckle 1	28.59		4.31		7.59		0.15	
Buckle 2	33.95		7.59		20.87		7.56	
Propeller 1	34.76		2.93		10.78		22.24	
Propeller 2	10.05		10.78		7.93		12.96	
Tilt	6.45		9.07		15.23		2.97	
Roll	12.15		6		28.67		6.7	
Ter	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'

Para estas estructuras se midieron ángulos de la cadena de ADN  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\delta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , al igual que los ángulos del anillo de azúcar y del ángulo glicosídico, todos con el fin de clasificar las estructuras en sus distintas familias.

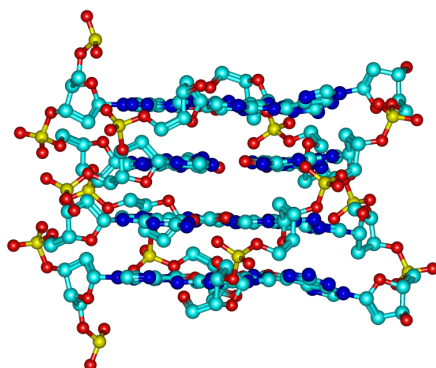


Fig. 5.6.3 Fragmento de C-Cuádruplex 5CCW.

Tabla 5.6.2 Valores de parámetros experimentales para los dinucleósidos monofosfato complementarios para la estructura 5CCW.

5CCW	Cadena1	Cadena2	Cadena12	Cadena3	Cadena13	Cadena24	Cadena15	Cadena36	Cadena27	Cadena4	Cadena28	Cadena49	Cadena410	Cadena311	Cadena412	Cadena313
Ter	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'	5'
Base1	3-G	9-G	3-G	21-G	4-G	10-G	4-G	22-G	9-G	15-G	10-G	16-G	15-G	21-G	16-G	22-G
Base2	4-G	10-G	4-G	22-G	5-G	11-G	5-G	23-G	10-G	16-G	11-G	17-G	16-G	22-G	17-G	23-G
$\delta_1$	89.6	147.6	89.6	140.2	116.1	144.8	116.1	144.5	147.6	119.3	144.8	129.3	119.3	140.2	129.3	144.5
$\epsilon$	53.9	174.8	53.9	176	185.3	190.2	185.3	189	174.8	191	190.2	184	191	176	184	189
$\zeta$	67.5	255.8	67.5	251.5	261	250.5	261	266.2	255.8	247.9	250.5	257.3	247.9	251.5	257.3	266.2
$\alpha$	202.8	300.6	202.8	317.8	297.2	301	297.2	283.4	300.6	307.7	301	297.6	307.7	317.8	297.6	283.4
$\beta$	166.7	198.5	166.7	195.9	185	179.4	185	181.3	198.5	178.3	179.4	197.8	178.3	195.9	197.8	181.3
$\gamma$	62.9	45	62.9	39.6	43.5	40.6	43.5	50.1	45	38.3	40.6	34.1	38.3	39.6	34.1	50.1
$\delta_2$	116.1	144.8	116.1	144.5	141.2	146.6	141.2	116.7	144.8	129.3	146.6	148.6	129.3	144.5	148.6	116.7
P 1.2	62.4	169	62.4	157.7	119.6	166.6	119.6	181	169	122.9	166.6	138.8	122.9	157.7	138.8	181
	119.6	166.6	119.6	181	146.1	152.6	146.1	116.6	166.6	138.8	152.6	172.4	138.8	181	172.4	116.6
umax 1,2	35.9	33	35.9	30.7	36	35.4	36	29.3	33	39.7	35.4	35.3	39.7	30.7	35.3	181
	36	35.4	36	29.3	40	41.2	40	32.7	35.4	35.3	41.2	36.8	35.3	29.3	36.8	116.6
$\chi$ 1,2	218.2	239	218.2	229.6	233.3	251	233.3	252.8	239	251	239.5	229.2	239.5	229.6	239.5	252.8
	233.3	251	233.3	252.8	247.5	257.7	247.5	253.1	251	239.5	257.7	256	239.5	252.8	256	253.1
5'	C4'-exo	C2'-endo	C4'-exo	C2'-endo	C1'-exo	C2'-endo	C1'-exo	C3'-exo	C2'-endo	C1'-exo	C2'-endo	C1'-exo	C1'-exo	C2'-endo	C1'-exo	C3'-exo
3'	C1'-exo	C2'-endo	C1'-exo	C3'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo	C1'-exo	C2'-endo	C1'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C1'-exo	C3'-exo	C2'-endo	C1'-exo
Stacking	2.09	2.25	3.25	2.39	2.45	3.61	3.99	3.88	2.17	2.93	3.19	3.03	1.81	2.49	1.56	4.35
h-Twist	27.6		28.77		28.41		26.64		29.38		28.3		30.53		27.38	
h-Rise	3.3		3.34		3.02		3.12		3.36		3.24		3.23		2.99	
Buckle1	0.66		7.44		3.77		7.47		9.58		9.83		0.04		1.96	
Buckle2	3.77		7.47		2.48		14.38		9.83		15.53		1.96		0.84	
Propeller 1	9.07		2.12		7.4		4.7		2.29		6.51		7		5.05	
Propeller 2	7.4		4.7		5.02		17.46		6.51		14.3		5.05		3.67	
Tilt	1.17		0.53		1.83		0.36		1.5		1.67		0.15		2.6	
Roll	0.04		0.11		4.6		2.71		1.21		3.43		2.06		6.6	
Ter	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'	3'

Asimismo, se llevaron a cabo búsquedas de mínimos para explorar la estabilidad del G-Cuádruplex en diversas conformaciones. En el primer paso, se verificó la orientación de las cadenas y grupos fosfato de una estructura seleccionada. Luego, se filtraron las secuencias con bases de guanina mediante el comando grep. Posteriormente, se utilizó la plataforma DNATCO[97] para comparar los valores de ángulos de diferentes familias de ADN, brindando información sobre la familia y orientación de la estructura, como se muestra en la tabla.

Tabla 5.6.3 Orientación y familias conformacionales para la estructura 4R45, tabla obtenida las aplicación DNATCO. [97]

Step name	CANA	NtC	confal	rmsd
4r45dg_A_DG1001_DG1002	SYN	BBS1	94	0.20
4r45dg_A_DG1002_DG1003	SYN	BB2S	96	0.13
4r45dg_A_DG1003_DG1004	SYN	BBS1	94	0.10
4r45dg_A_DG1009_DG1010	SYN	BBS1	78	0.30
4r45dg_A_DG1010_DG1011	SYN	BB1S	88	0.10
4r45dg_A_DG1011_DG1012	SYN	BBS1	90	0.18
4r45dg_B_DG2001_DG2002	SYN	BBS1	90	0.21
4r45dg_B_DG2002_DG2003	SYN	BB2S	97	0.13
4r45dg_B_DG2003_DG2004	SYN	BBS1	93	0.11
4r45dg_B_DG2009_DG2010	SYN	BBS1	83	0.31
4r45dg_B_DG2010_DG2011	SYN	BB1S	76	0.10
4r45dg_B_DG2011_DG2012	SYN	BBS1	90	0.19

Se realizaron optimización con distintos campos de fuerzas BSC1, OL15 y FF99, incluido en la paquetería AmberTools para la estructura 1JPQ. Los resultados de dicha optimización nos muestran variaciones en los parámetros, sin embargo, los resultados favorables fueron obtenidos con el campo de fuerzas OL15, cuyos resultados de dichas variaciones se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 5.6.4 Valores de parámetros experimentales de dinucleósidos monofosfato complementarios pertenecientes a la estructura 1JPQ.

1JPQ	Experimental							
cdDMP	DG 1001	DG 2004	DG 1001	DG 2009	DG 1011	DG 2003	DG 1011	DG 2010
cdDMP	DG 1002	DG 2003	DG 1002	DG 2010	DG 1012	DG 2004	DG 1012	DG 2009
CANA	SYN	SYN	SYN	NAN	SYN	SYN	SYN	NAN
NtC	BBS1	BBS1	BBS1	NANT	BBS1	BBS1	BBS1	NANT
$\delta_1$	144.4	148.5	144.4	156.6	153.2	148.5	153.2	161.8
$\epsilon$	178.8	196.3	178.8	192.7	191.2	196.3	191.2	192.7
$\zeta$	274.8	270.7	274.8	247.4	269.4	270.7	269.4	247.4
$\alpha$	305.1	297.2	305.1	82	298.1	297.2	298.1	82
$\beta$	169.3	169.9	169.3	153.8	169.9	169.9	169.9	153.8
$\gamma$	48.5	44.4	48.5	236.4	48.5	44.4	44.4	236.4
$\delta_2$	130.3	140.2	130.3	161.8	134.2	140.2	140.2	156.6
P 1,2	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo	C3'-exo	C2'-endo	C3'-exo	C3'-exo
	C1'-exo	C2'-endo	C1'-exo	C3'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo	C2'-endo
umax 1,2	38.8	43.1	38.8	44.3	40.6	43.1	40.6	44.3
	44.3	39.5	44.3	43.9	41.1	39.5	41.1	43.9
$\chi$ 1,2	63.4	64.8	63.4	75	72.1	64.8	72.1	75
	247.8	266.3	247.8	240.1	255.9	266.3	255.9	240.1
P1	168.7	152.4	168.7	179.3	183.4	152.4	183.4	179.3
P2	140.4	173.1	140.4	184.2	147.7	173.1	147.7	184.2
S. posicion	4.56	3.97	3.39	3.15	2.36	4.81	3.5	2.5
(S. posicion)	3.01	2.86	2.89	2.77	1.99	2.91	2.76	2.29
h-Twist	178.6		182.11		179.03		178.83	
h-Rise	0.16		0.06		0.57		0.25	
Buckle 1	19.29		2		9.42		9.8	
Buckle 2	2.27		2.21		0.49		3.68	
Propeller 1	12.24		4.25		7.7		2.44	
Propeller 2	9.05		4.47		19.15		10.3	
Tilt	86.39		85.15		85.51		86.54	
Roll	155.67		154.23		151.75		154.66	

Tabla 5.6.5 Valores de parámetros optimizados con el campo de fuerzas OL15 para los dinucleósidos monofosfato complementarios pertenecientes a la estructura 1JPQ.

1JPQ	OL15							
cdDMP	DG 1001	DG 2004	DG 1001	DG 2009	DG 1011	DG 2003	DG 1011	DG 2010
cdDMP	DG 1002	DG 2003	DG 1002	DG 2010	DG 1012	DG 2004	DG 1012	DG 2009
CANA	SYN	NAN	NAN	NAN	NAN	NAN	SYN	SYN
NtC	BB2S	NANT	NANT	NANT	NANT	NANT	BB1S	BB1S
$\delta_1$	129	125	138	142.2	137	137.9	147.7	158.1
$\epsilon$	185	193.4	187.6	185.8	186.1	187.4	208.5	194.3
$\zeta$	231.9	220	182	282.7	286	182.2	294.2	286.6
$\alpha$	58.3	48.8	59.6	292.6	292.2	59.7	295.4	300
$\beta$	164.7	164.1	163.3	266.8	265.4	163.4	265	269.7
$\gamma$	294.7	289.2	311.6	302.8	302.6	311.6	299	298
$\delta_2$	135.5	140.5	154.9	149.5	148.6	155	151.2	149.5
P 1,2	C1'-exo	C1'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C1'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C3'-exo
	C1'-exo	C2'-endo	C3'-exo	C2'-endo	C2'-endo	C3'-exo	C3'-exo	C3'-exo
umax 1,2	45.7	44.4	45.3	47.6	46.8	45.3	35.2	38
	41.6	42	32.6	37.1	36.7	32.6	29.6	28.4
$\chi$ 1,2	224.1	245.9	236	252.9	249.3	236	206	237.6
	57	66.5	73	67.1	67	72.9	74.7	73.3
P1	133.8	127.6	146.2	145.9	143.9	146	169.8	183.9
P2	142.9	145.6	186.6	163.1	162.6	186.4	188.6	187
S. posicion	2.54	1.82	1.63	2.94	1.31	1.67	1.65	1.88
(S. posicion)	0.14	0	0	0	0	0	0	0
h-Twist	179.81		180.77		180.61		179.18	
h-Rise	0.41		0.46		0.46		0.11	
Buckle 1	17.38		19.28		19.34		12.05	
Buckle 2	18.7		19.01		19.52		21.39	
Propeller 1	1.42		35.27		35.78		22.42	
Propeller 2	35.89		7.32		7.36		21.56	
Tilt	120.79		118.33		118.6		244.96	
Roll	100.01		263.01		96.55		102.01	

De igual forma se empleó el campo de fuerzas CHARMM para unos DMPc pertenecientes a la estructura 2GWQ, reconocido por su precisión en describir interacciones moleculares en sistemas biológicos complejos, se utilizó en la optimización de las estructuras presentadas en la Figura 7.6.4.

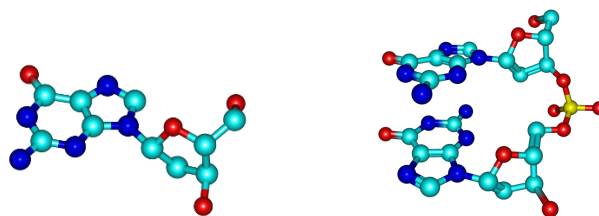


Fig. 5.6.4 Estructuras preparadas para optimización en campo de fuerzas CHARMM. En la esquina superior izquierda una molécula de guanosina, en la esquina superior derecha un dinucleósido monofosfato (DMP)

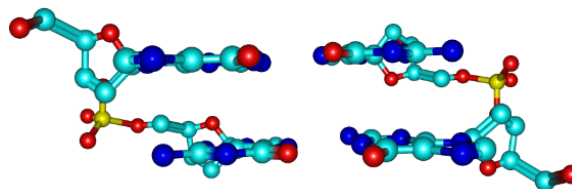


Fig. 5.6.5 Par de dinucleósidos monofosfato complementarios.

Tabla 5.6.6 Valores de parámetros experimentales (ini) y optimizados (opt) con el campo de fuerzas CHARMM para ciertos dinucleósidos monofosfato complementarios pertenecientes a la estructura 2GWQ.

Estructura	Step Name	$\delta 1$	$\epsilon$	$\zeta$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta 2$	P1	P2	Vmax1	Vmax2	$\chi 1$	$\chi 2$	P12	P23
DMP-comp-Ini	2A-3A	127.5	187.7	234.5	52.3	183.2	289	141.9	C1'-exo	C2'-endo	36.7	37.8	245	57.6	137.2	158.5
DMP-comp-Ini	14B-15B	131.1	179.5	232.6	60.8	180.8	289.6	141	C1'-exo	C2'-endo	36.7	35.2	247.5	57.8	142.8	161.3
DMP-comp-Opt	2A-3A	121.6	197	216.7	54.3	160.2	291.7	140.7	C1'-exo	C2'-endo	50.5	34.1	240.4	66.7	123.7	161.4
DMP-comp-Opt	14B-15B	127.8	192.2	226.1	60.3	159.3	294.7	139.3	C1'-exo	C2'-endo	51.3	36.7	219.5	61.1	131.2	155.4

Al realizar la comparación las estructuras no se identifican en una familia B concreta, por lo que se añadieron las bases artificialmente para que el programa 3DNA pueda reconocer las secuencias e identificar la molécula con una estructura de ADN.

Para finalizar con el estudio se comprueba que el ADN puede adoptar una variedad de conformaciones diferentes, dependiendo de los factores relacionados con la energía interna de la molécula. Se corroboró que para estructuras G-Cuádruplex los ángulos  $\alpha$  y  $\gamma$  determinan el tipo de conformación, el cual puede corresponder a BBS1, BB1S o BB2S, siendo la BBS1 la más predominante.

Otra particularidad encontrada es la forma en que las distintas familias de ADN se complementan, como ejemplo se muestra que las familias BBS1 solo forman vecinos con otros dinucleósidos de la misma familia.

Tabla 5.6.2 Tipos de familia para cadenas G-Cuádruplex para la estructura 1JPQ, 3NYP y 4R45

1JPQ			3NYP			4R45		
DMP Izq	DMP Centro	DMP Der	DMP Izq	DMP Cent	DMP Der	DMP Izq	DMP Cent	DMP Der
1003-1004	2002-2001	1010-1009	10-11 (B)	2-3 (A)	2-3 (B)	2010-2011	1002-1003	2002-2003
BBS1	BBS1	BBS1	BB1S	BB2S	BB2S	BB1S	BB2S	BB2S
2002-2001	1010-1009	2011-2012	2-3 (A)	2-3 (B)	10-11 (A)	1002-1003	2002-2003	1010-1011
BBS1	BBS1	BBS1	BB2S	BB2S	BB1S	BB2S	BB2S	BB1S
1010-1009	2011-2012	1003-1004	2-3 (B)	10-11 (A)	10-11(B)	2002-2003	1010-1011	2010-2011
BBS1	BBS1	BBS1	BB2S	BB1S	BB1S	BB2S	BB1S	BB1S
2011-2012	1003-1004	2002-2001	10-11 (A)	10-11(B)	2-3 (A)	1010-1011	2010-2011	1002-1003
BBS1	BBS1	BBS1	BB1S	BB1S	BB2S	BB1S	BB1S	BB2S
Dirección	3'	5'	Dirección	3'	5'	Dirección	3'	5'
Arriba	2012	2011	Arriba	2A	3A	Arriba	1002	1003
Arriba	1010	1009	Abajo	2B	3B	Abajo	2002	2003
Abajo	2002	2001	Abajo	10A	11A	Abajo	1010	1011
Abajo	1004	1003	Arriba	10B	11B	Arriba	2010	2011

Por el contrario, para las familias BB1S y BB2S, se encuentran alternancias entre si y combinaciones entre dinucleósidos complementarios, excluyendo así a familias BBS1.

Posteriormente, al finalizar el análisis de los cuádruplex, se procedió a examinar las contribuciones del esqueleto azúcar-fosfato. Se observó nuevamente una sobrestimación en las interacciones de apilamiento, lo que condujo a una línea de investigación complementaria enfocada en el estudio de estas interacciones utilizando la cafeína como molécula modelo. La cafeína constituye un sistema ideal para este propósito, ya que incorpora grupos donadores de enlaces de hidrógeno sin la capacidad de formar enlaces de hidrógeno en el plano, lo que permite aislar y caracterizar con mayor precisión las interacciones de apilamiento. Esta línea de estudio se desarrolla con mayor detalle en el capítulo siguiente.

## 5.7 Interacción de apilamiento en moléculas purinas

La molécula 1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona 1,3,7-trimetilxantina, comúnmente conocida como cafeína es un objeto ideal para el tipo de estudio que hemos utilizado debido a que su estructura e interacciones de apilamiento son similares a las de la molécula de guanina a provenir de la misma estructura de base nitrogenada, purina. Al igual que otras purinas, la cafeína tiene una disposición planar de átomos de heterociclo con grupos funcionales laterales hidrofóbicos e hidrofílicos.

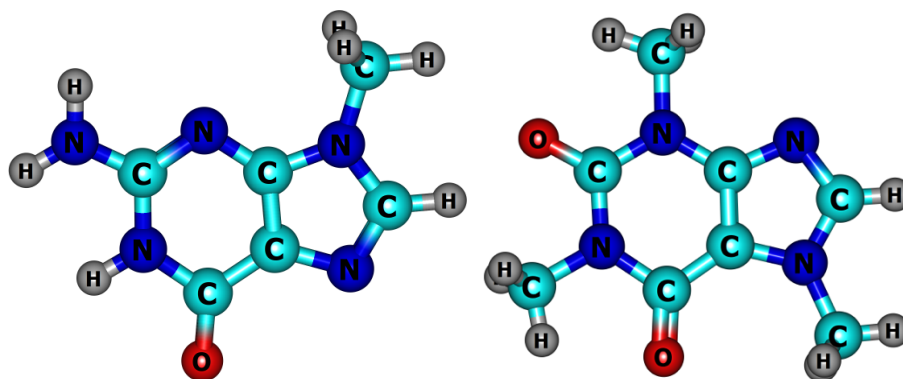


Fig. 5.7.1 Similitudes estructurales químicas entre una molécula de guanina (izquierda) y una molécula de cafeína (derecha).

Otra de las razones por la que se decidió trabajar con la molécula de cafeína fue debido a que los grupos metil CH<sub>3</sub> que rodean los anillos (sitios N1, N3 y N7) impiden los enlaces de hidrógeno entre pares de bases sobre el mismo plano, por lo cual, la única interacción posible es apilamiento.

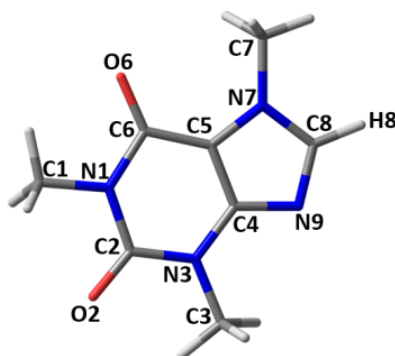
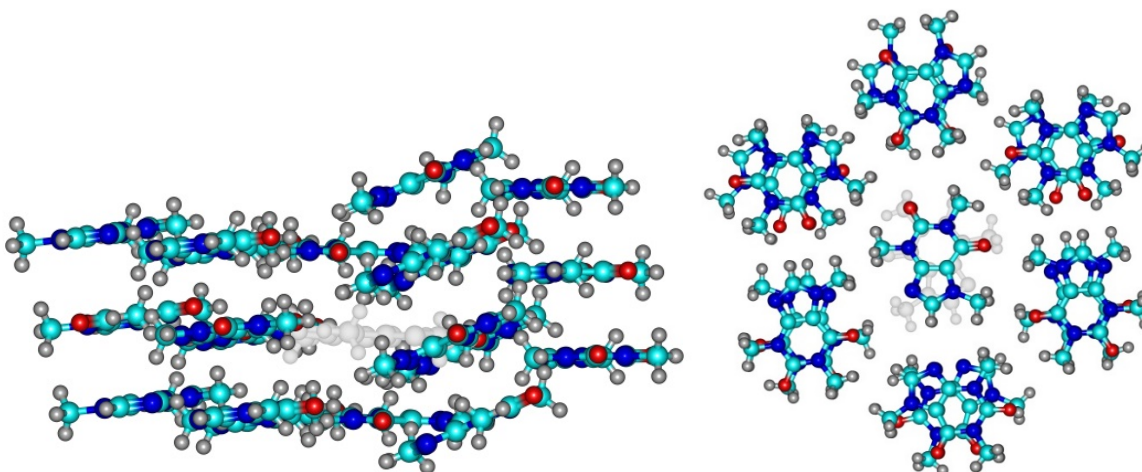


Fig. 5.7.2 Estructura y numeración de átomos de la molécula de cafeína.

Su valor de momento dipolar obtenido experimentalmente varía de 3,58 a 3,83 D dependiendo del solvente [98]. Los grupos hidrofílicos de la cafeína están representados por tres aceptores de enlaces de hidrógeno (átomos O2, O6 y N9) y un donador de hidrógeno bastante débil (grupo C8-H8). Debido a la existencia de estos grupos, la molécula de cafeína es ligeramente soluble en agua. La interacción C-H...O(N) ha recibido recientemente gran atención debido a su papel en diferentes procesos biológicos involucrados en el ADN y las proteínas [99].

Una de las principales contribuciones en la publicación del artículo fue preparar el entorno adecuado para realizar el estudio mediante métodos de mecánica molecular relacionados al campo de fuerzas de AMBER. Una vez lograda la instalación nos propusimos a estudiar las energías de sublimación mediante el método de interacción intermolecular que fue utilizado para el G-Cuádruplex. El método consistía en calcular la energía de una sola molécula de cafeína, 21 moléculas de cafeína y por último 20 moléculas de cafeína eliminando la molécula central, todo esto con la finalidad de simular un arreglo de cristal. De esta forma podríamos conocer la energía que aporta una molécula de cafeína al arreglo completo, el cual se puede observar en la siguiente ilustración.



*Fig. 5.7.3 Arreglo de 21 cafeínas, la cafeína remarcada en gris muestra el sitio de interacción donde se calcularon las interacciones intermoleculares. Vista lateral (izquierda) y vista superior (derecha).*

Para lograr los arreglos necesarios fue indispensable desarrollar un script que permitiera introducir automáticamente el número de guaninas deseado, lo cual se vio reflejado en un ahorro de tiempo en cuanto a la preparación de archivos.

La energía de interacción de dos moléculas de cafeína en el dímero no puede compararse directamente con datos experimentales. Sin embargo, la estimación de las entalpías de sublimación se puede realizar sumando todas las interacciones intermoleculares de las moléculas de cafeína vecinas en la estructura cristalina.

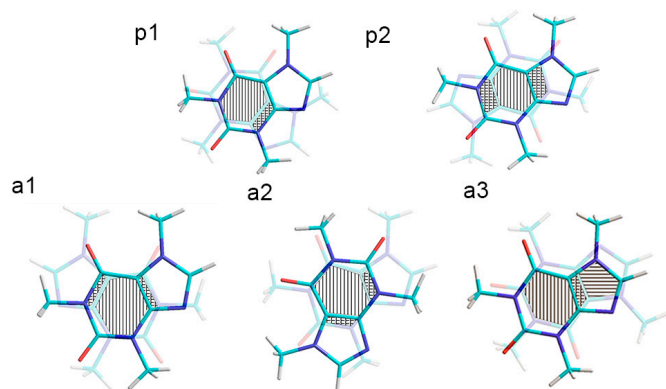


Fig.5.7.4 Cinco tipos de estructuras de dímeros apilados encontrados en un cristal de cafeína anhidra y optimizadas utilizando el método MP2/CP/6-31G(d,p).

Se utilizaron métodos de mecánica molecular, específicamente los campos de fuerza (FF) Poltev y AMBER para evaluar las energías de sublimación para el conjunto de 21 moléculas en la estructura cristalina [101], y se compararon con los valores experimentales de entalpía.

Tabla 5.7.1 Energías de interacción y características geométricas de la cafeína calculadas con métodos de mecánica molecular.

	$E_I$ (kcal/mol)	$D_{int}$ (Å)	$R_6/R_6$ (%)	$R_5/R_5$ (%)	$R_6/R_5$ (%)	$R_5/R_6$ (%)	$\phi$ (°)	$\mu$ (Debye)
Experimental data <sup>3-6</sup>								
p1		3.47	88.00	8.00	8.00	18.00	4.20	
p2		3.22-3.44	37-83	0.00	24-35	24-35	0.00	
a1		3.38-3.45	68-81	0.00	23-33	12-37	167-177	
a2		3.38-3.45	47-78	0.00	25 -66	13-35	171-180	
a3		3.28-3.43	55-88	37-68	4 -30	13-52	176-179	
Campo de fuerzas Poltev								
p1	-11.24	3.43	75.66	5.23	28.45	8.21	4.37	5.49
p2	-12.06	3.40	47.40	0.00	36.95	36.93	0.00	0.00
a1	-10.89	3.43	52.00	0.00	51.72	51.42	178.10	5.55
a2	-10.95	3.45	94.47	0.00	9.65	13.38	179.23	0.18
a3	-11.09	3.42	85.03	67.41	6.59	10.94	178.10	5.92
Campo de fuerzas AMBER								
p1	-18.75	3.36	88.31	7.63	14.17	12.98	1.02	5.91
p2	-20.26	3.24	74.78	0.00	31.91	31.92	0.00	0.00
a1	-19.63	3.33	75.50	0.00	27.33	27.56	178.30	4.45
a2	-20.32	3.36	85.94	0.00	19.06	19.01	178.78	2.28
a3	-17.70	3.38	90.51	87.10	8.76	9.21	178.30	6.74

- $p1$  y  $p2$  corresponden a una orientación paralela, mientras que  $a1$ ,  $a2$  y  $a3$  a una orientación antiparalela.
- $E_1$  es la energía de interacción.
- $D_{int}$  es la distancia entre los planos que contienen cada una de las moléculas de cafeína del dímero.
- $R_n/R_n$  es porcentaje de traslape entre anillos donde  $n$  denota el número de átomos que conforman el anillo.
- $\Phi$  es el ángulo entre los planos de las cafeínas.
- $\mu$  es el momento dipolar total del dímero.

Los valores de la energía de interacción entre las moléculas de cafeína en el dímero, los valores de energía obtenidos con el FF de Poltev demuestran una pequeña diferencia (valor promedio alrededor de 0,18 kcal/mol) en comparación con los de la referencia [102]. Esta diferencia se debe al hecho de que en este trabajo se utilizaron parámetros empíricos ajustados a los datos experimentales para la optimización de la geometría de la molécula de cafeína, mientras que los cálculos anteriores se realizaron utilizando parámetros obtenidos de cálculos MP2 para moléculas individuales (debido a la falta de datos experimentales fiables en ese momento).

El análisis de las estructuras cristalográficas de la cafeína anhidra reportada reveló cinco tipos de dímeros de apilamiento de moléculas de cafeína que habían sido predichos anteriormente. La optimización geométrica de estos dímeros se ha realizado utilizando métodos de mecánica molecular que no son demasiado costosos computacionalmente, y por lo tanto pueden utilizarse para estudios de múltiples moléculas de cafeína. Por lo tanto, la estimación de las energías de sublimación para comparación con las entalpías de sublimación experimentales puede hacerse para estos métodos.

Todas las cinco estructuras de dímeros de apilamiento presentan un considerable solapamiento de los anillos de seis miembros de las moléculas de cafeína. La mayoría de los métodos computacionales dan como resultado una estructura de dímero tipo  $p2$  como mínimo de energía global con momento dipolar cero y planos de moléculas de cafeína completamente paralelos.

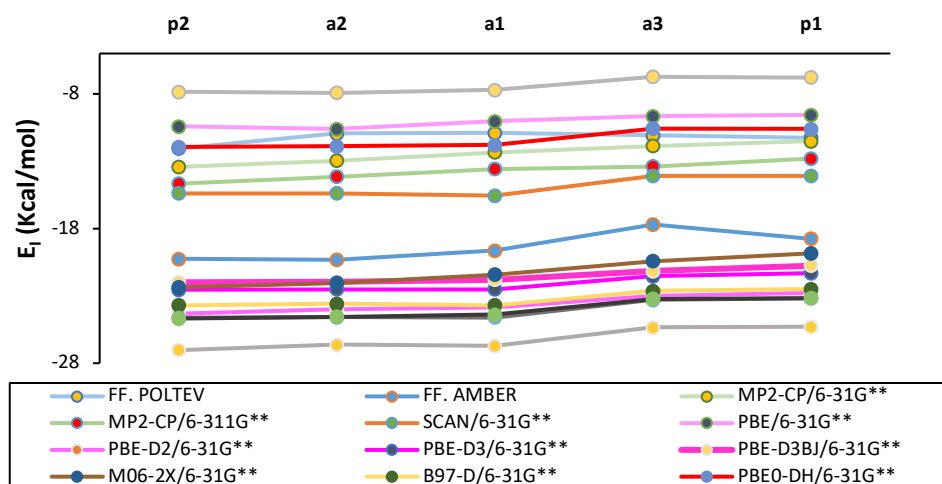


Fig. 5.7.5 Comparación de la energía de interacción  $E_I$  (kcal/mol) para el dímero de mínima energía obtenido con diferentes métodos.

El análisis muestra que el campo de fuerzas de Poltev es el que produce geometrías de dímeros optimizadas y energías de interacción cercanas a las obtenidas por el método MP2/CP y PBE0-DH. Por otro lado, el campo de fuerzas de AMBER da como resultado distancias interplanares más cortas y mayores valores de energías de interacción para los cinco tipos de estructuras de dímero. Los resultados fueron publicados satisfactoriamente en un artículo de investigación. [103] Los dos métodos seleccionados requieren un alto costo computacional y no se pueden aplicar directamente al G-cuádruplex, por lo cual se indagó en otras alternativas de métodos computacionales que actualmente se encuentran en desarrollo como es el área de cómputo cuántico, esto se expone en el siguiente capítulo.

## 5.8 Interacción con flavonoides

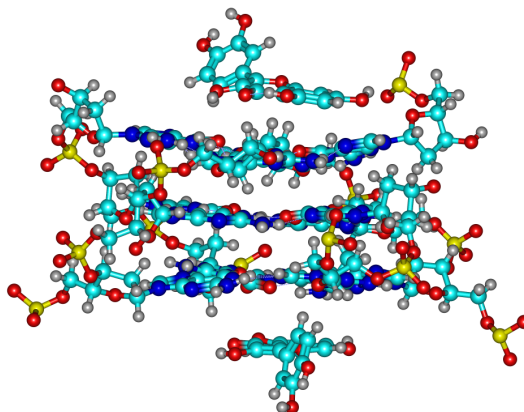
Los flavonoides, un grupo de pequeñas moléculas disponibles de forma natural, son conocidos por sus diversos efectos prometedores sobre la salud humana. Estudios realizados usando fluorescencia revelan que la quercetina y el kaemferol interactúan con la secuencia de ADN G-cuádruplex con la mayor afinidad [104]. Esta interacción fue descubierta por investigadores mediante espectroscopía de RMN. En la estructura en solución obtenida, la quercetina se apila sobre las tétradas de guanina (G-tetrads) en los extremos 5' y 3' de la estructura G-cuádruplex y la estabiliza mediante interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$ .

De igual forma estudios realizado con espectroscopía por diversos investigadores revelan que el kemferol muestra una gran interacción G-Cuádruplex, lo cual mejora la estabilidad del mismo. Así, el kaemferol se propone como un ligando eficaz. Estos resultados abren posibilidades para su aplicación en la regulación de la expresión génica en células cancerosas [105].

Debido a tales descubrimientos, dedicamos la siguiente sección estudiar las familias conformacionales de los G-Cuádruplex interaccionando con los flavonoides quercetina y kaemferol.

### 5.8.1 Quercetina

Los estudios realizados en el Indian Institute of Technology Indore para quercetina fueron obtenidos mediante la realización de simulaciones de dinámica molecular restringida en Discovery Studio Client 3.5 (Accelrys, San Diego, CA). La quercetina fue colocada por encima de la tétrada de guanina en el extremo 5' y por debajo de la tétrada en el extremo 3'.



*Fig.5.8.1.1 Estructura 2N6C con quercetinas interaccionando en los extremos 5' y 3'.*

Después de las simulaciones de producción de 100 ns, se superpuso un conjunto de diez conformaciones con la energía potencial más baja y el modelo minimizado energéticamente presentó una energía potencial de  $-18685.50$  kcal/mol.

Se menciona que ambas moléculas de quercetina exhibieron un comportamiento dinámico durante la simulación, pero permanecieron unidas a sus respectivas tétradas de guanina. Esta simulación también reveló que la quercetina se apila sobre la tétrada de guanina con sus anillos A y C en orientación paralela. Además, el átomo de oxígeno del grupo 4'-OH de la quercetina forma enlaces de hidrógeno con bases de adenina y guanina.

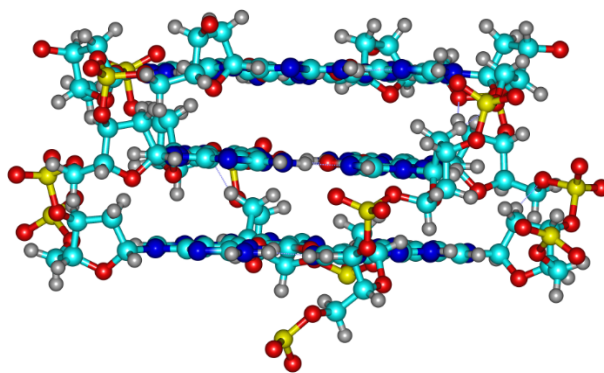
Por lo tanto, puede inferirse que la fuerte afinidad de unión observada podría deberse a la forma aromática plana de la quercetina, que le permite apilarse fácilmente en los extremos de las tétradas de guanina del G-cuádruple y estabilizar su estructura.

*Tabla 5.8.1.1 Familias conformacionales que componen la estructura 2N6C*

Estructura	NtC	$\delta 1$	$\epsilon$	$\zeta$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta 2$
DG4-DG5	BBS1		229.8	292.9	279.8	143.9	71.8	140.3
DG5-DG6		140.3	210.8	177.9	105.2	258.1	192.1	113.6
DG8-DG9		130.5	208.9	290.2	87.7	203.7	199.1	120.5
DG13-DG14			209.8	291.3	252.2	103.4	131.5	122.5
DG14-DG15		122.5	208.2	325.7	210.5	91.8	154.6	114.3
DG17-DG18	BBS1	149.4	246.7	213.8	259	134	61.4	142.8
DG18-DG19		142.8	242.3	198.2	86.4	231.4	191.3	

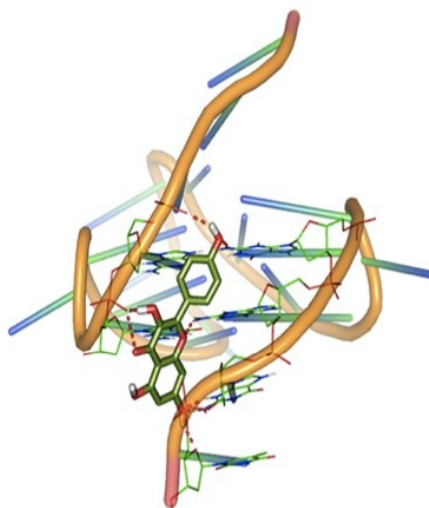
### 5.8.2 Kaemferol

En el caso del ligando kaemferol, investigadores de University of Calcutta, India realizaron acoplamiento molecular (docking) empleando AutoDock para explorar los detalles de unión de los flavonoides. La estructura por RMN, que es un G-cuádruple monomérico de cadena paralela (ID PDB: 2M27), se utilizó como modelo para explorar las interacciones de unión entre los flavonoles y el G-cuádruple.



*Fig. 5.8.2.1 Estructura 2M27 obtenida en el Protein Data Bank correspondiente a cálculos con el flavonoide kaemferol.*

Las estructuras de kemferol se construyeron utilizando la interfaz de construcción molecular de HYPERCHEM 7.5 y se optimizaron con el método del gradiente conjugado de Polak–Ribiere. El kaemferol, que solo posee un grupo OH en el anillo B, interactúa de manera preferencial con el ADN G-Cuádruplex en comparación con el ADN de doble hélice. Adicionalmente, el kaemferol presenta una conformación plana, lo que le permite interactuar más significativa con el G-cuádruplex ya que muestra selectividad entre diferentes secuencias formadoras.



*Fig. 5.8.2.2 Sitio de interacción del kaemferol con el G-Cuádruplex 2M27.*

Esta información ayuda a comprender cómo pequeños cambios en el número y la posición de los grupos funcionales pueden alterar la afinidad y preferencia de las moléculas de flavonoides hacia las estructuras secundarias de ADN. Respecto a las familias conformacionales de los dinucleósidos monofosfato, encontramos que son en su mayoría designaciones BBS1.

Tabla 5.8.2.1 Familias conformacionales de los DMP's que conforman la estructura 2M27.

Estructura	NtC	$\delta_1$	$\epsilon$	$\zeta$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta_2$
DG3-DG4	BBS1	128.9	161.9	288	291.6	171.9	63.5	105.5
DG4-DG5		105.5	163.3	283.4	176.2	168.1	179.7	131.7
DG7-DG8	BBS1	124.3	182.2	289.4	282.1	184.6	56.3	107
DG8-DG9		107	164.9	279.5	176	164.7	180.4	132
DG14-DG15	BBS1	109.3	170.9	283.5	288.6	188.4	56.4	104.2
DG15-DG16	BBS1	104.2	170.4	278.8	298.8	185.4	60	117.4
DG18-DG19	BBS1	109.9	202.4	267.6	286.6	173.2	58.3	109.8
DG19-DG20	BBS1	109.8	176	280.1	285.4	190.6	57.7	113.9

De lo cual podemos establecer que una estructura BBS1 puede favorecer la interacción con flavonoides.

## 5.9 Resolución del algoritmo de Grover usando Qinterpreter

Para probar la aplicación desarrollada exploramos un algoritmo de búsqueda cuántica para localizar un elemento dentro de una lista no organizada de elementos. Como se mencionó en la sección 4.3, el algoritmo de Grover, es reconocido en la computación cuántica por su eficiencia, superando los algoritmos de búsqueda clásicos como el algoritmo de búsqueda binaria. La figura 7.8.1 muestra el diagrama de circuito cuántico para un sistema de 4 qubits con 34 puertas y no produce ningún ruido ni error en el diseño del sistema, cuando  $n = 4$ , los posibles estados son  $2^4 = 16$ .

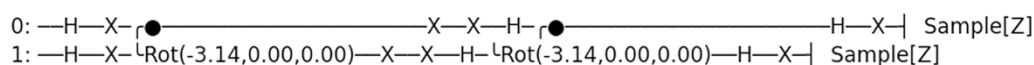
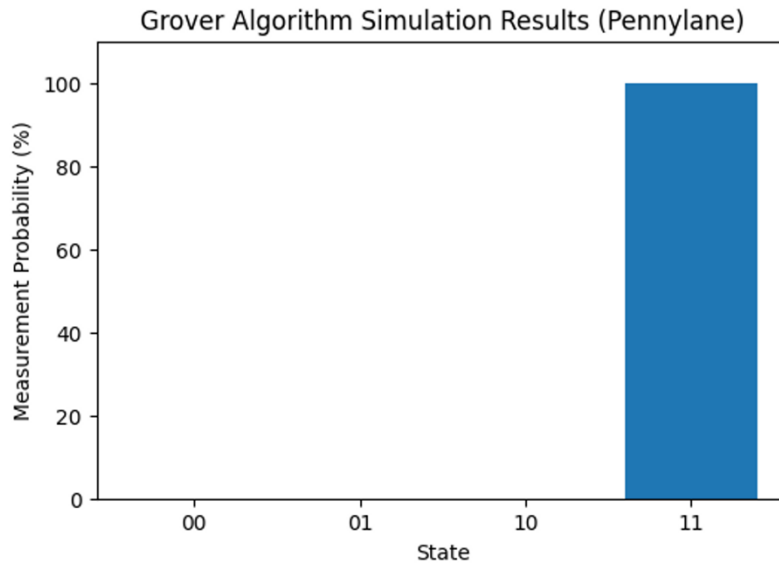


Fig. 5.9.1 Circuito del algoritmo de Grover para encontrar el estado  $|11\rangle$

Después de aplicar la compuerta de Hadammard a los estados, se encuentra la coincidencia. Por lo tanto, para  $n = 4$ , el estado deseado se obtiene en 3 iteraciones del algoritmo de Grover.



*Gráfica 5.9.1 Medición de la probabilidad de un sistema de 2 qubits para encontrar el estado  $|11\rangle$  utilizando el algoritmo de Grover.*

El código del programa puede encontrarse en el apéndice B.

# Capítulo 6. Divulgación Científica

Como respuesta a la problemática del desfase en el desarrollo de cómputo cuántico que se vive no sólo en México, sino en Latinoamérica en general. Tuve la oportunidad de integrarme al equipo QubitHub, bajo el asesoramiento del Dr. Braulio Misael Villegas Martínez y el Dr. José Javier Sánchez Mondragón he logrado participar en una serie de actividades que persiguen los principales objetivos que se plantean para impulsar la implementación de nuevas tecnologías. Entre dichas actividades destacan la publicación de la herramienta Qinterpreter [83]

Hemos introducido un intérprete cuántico (Qinterpreter) que desempeña un papel fundamental al integrar las cinco bibliotecas cuánticas basadas en Python más populares en un marco unificado. Este se ofrece a través de un portal científico que puede instalarse localmente o utilizarse en un entorno Python.

Mediante la replicación de tres ejemplos reconocidos de computación cuántica, hemos demostrado eficazmente la viabilidad del Qinterpreter, brindando al usuario una experiencia genérica y fluida similar a la de un intérprete clásico. Además, el Qinterpreter incorpora otros algoritmos conocidos, como el algoritmo HHL para resolver sistemas de ecuaciones lineales. Este algoritmo en particular, creado inicialmente por desarrolladores anteriores, ha sido revisado por nosotros para alinearlo con las últimas bibliotecas de Qiskit, junto con explicaciones detalladas de sus implementaciones.

También contemplamos la posible extensión del código fuente del Qinterpreter para admitir otras aplicaciones donde exista interés en explorar y ampliar sus capacidades, como el soporte de lenguajes de programación adicionales (Julia), fomentando la colaboración entre diversos grupos. Esta iniciativa busca aumentar el compromiso y mejorar la accesibilidad de la educación en computación cuántica.

## 6.1 IBM Qiskit Fall Fest

En 2023 tuve la oportunidad de participar en un hackathon llamado Qiskit Fall Fest, el cual es un evento educativo y comunitario organizado como parte de las iniciativas de IBM Quantum y la comunidad de Qiskit (el framework de código abierto para computación cuántica de IBM). Está dirigido específicamente a audiencias de Latinoamérica y otros países

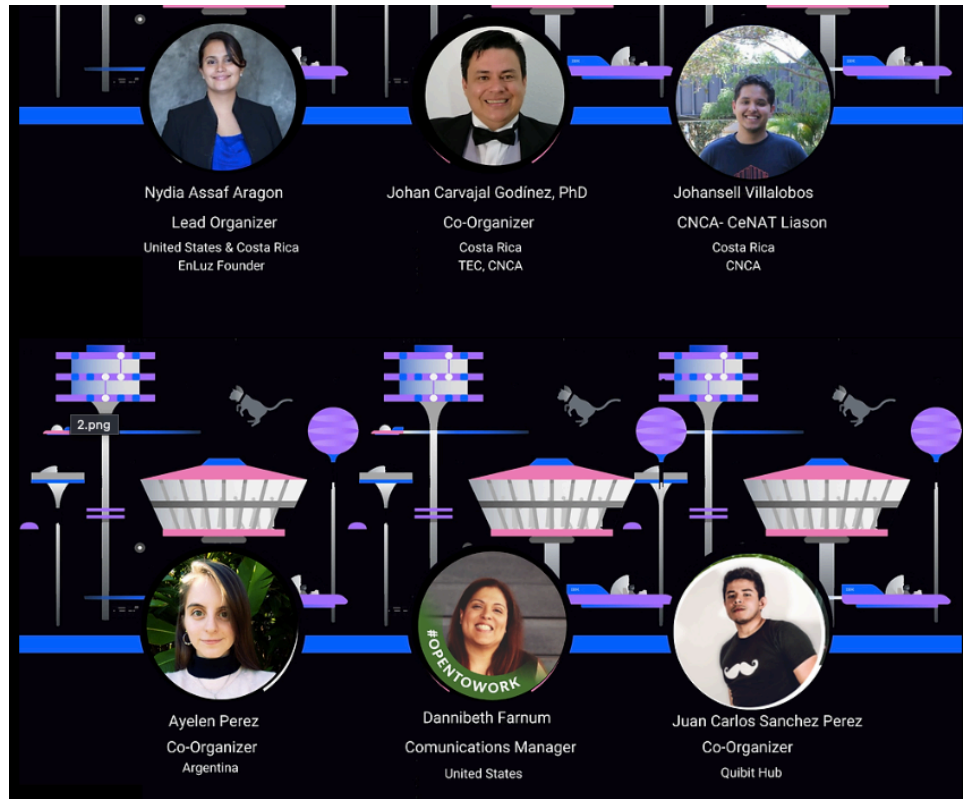
de habla hispana, con el objetivo de promover el aprendizaje, la colaboración y la exploración práctica de la computación cuántica.

Con un enfoque regional, el Qiskit Fall Fest está diseñado para involucrar a estudiantes, investigadores y entusiastas de Latinoamérica, con materiales y sesiones en español. Promueve la inclusión y diversidad en el campo de la computación cuántica, conectando a comunidades que tradicionalmente tienen menos acceso a estos temas.

Por lo general se comienza con sesiones para aprender a usar Qiskit, desde conceptos básicos hasta aplicaciones avanzadas (ej. algoritmos cuánticos, simulación de circuitos). También se imparten conferencias de expertos en computación cuántica, incluyendo temas como aplicaciones industriales, investigación académica y desarrollo de software. De esta forma se abren oportunidades para trabajar en proyectos prácticos, resolver problemas cuánticos y colaborar con otros participantes.

Creemos en la importancia de crear espacios para interactuar con profesionales de IBM, académicos y otros miembros de la comunidad global de Qiskit para reducir barreras lingüísticas y técnicas. Es imprescindible fomentar una red activa de entusiastas y profesionales en la región, así como incentivar proyectos locales que apliquen la computación cuántica a problemas relevantes para Latinoamérica.

Es por ello que en el año 2024 me dispuse a participar como co-organizador de un evento Qiskit Fall Fest trabajando en equipo con científicos de Estados Unidos, Costa Rica y Argentina.



*Fig. 6.1.1 Equipo de Organizadores para Qiskit Fall Fest 2024*

El evento se llevó a cabo satisfactoriamente con comentarios positivos por parte de los asistentes, quienes expresaron compromiso y deseo de aprender más. Nuestro evento híbrido se diseñó con clases virtuales (4 sesiones en vivo con ponentes, recorridos de código, etc.), horarios de oficina virtuales (2-3 por semana, organizados por coordinadores, pasantes técnicos, ponentes, expertos en la materia, etc.), networking virtual y eventos presenciales de networking denominados "Purposeful entanglement", que se llevaron a cabo en Buenos Aires (Argentina), Cartago (Costa Rica) y Carolina del Norte, EE. UU. (Raleigh-Durham).

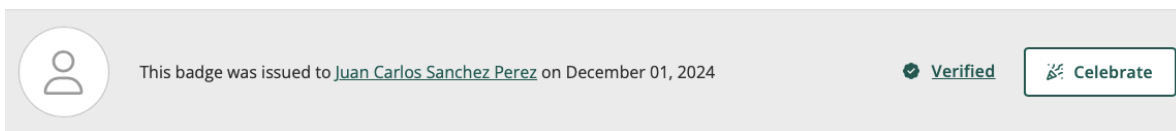
Después de cada semana, los participantes tuvieron la oportunidad de obtener un certificado semanal de competencia mediante un cuestionario y cuadernos de Jupyter. Tuvimos varios desafíos, como "Speed & Accuracy". Nuestras competencias finales fueron un Hackatón y un Desafío Humanitario, alineado con nuestro tema "Quantum for Good". También incentivamos a los participantes a unirse a otras competencias con premios.

Los premios incluyeron licencias del juego Quantum Odyssey patrocinadas por Quarks Interactive, tiempo de computación en HPC en Kabre (patrocinado por CNCA), vouchers para exámenes de práctica de desarrollador de IBM (Ayelen Pérez) y una beca educativa o de investigación (EnLuz/Nydia Assaf). Muchos de los ganadores estaban aprendiendo sobre cuántica por primera vez y pasaron de cero a ganadores. Entre ellos hubo una mezcla de estudiantes de secundaria, universitarios y profesionales.

Contamos con un traductor en vivo (inglés/español) y ofrecimos horarios de oficina en ambos idiomas. Los conceptos básicos e intermedios también estuvieron disponibles en español. Nuestras sesiones se diseñaron para personas con compromisos previos, como trabajo, estudios o familia. Varios padres mencionaron que pudieron asistir porque las sesiones eran después de la 'hora de dormir'. Nuestra intención fue combinar los principios de accesibilidad de EnLuz Quantum con el material proporcionado por IBM en nuestro paquete de extensión del evento. Por ello, desarrollamos materiales junto a pasantes y voluntarios, centrándonos en la neurodiversidad y la neurociencia. Capacitamos a los pasantes de EnLuz y pedimos a nuestros ponentes que ilustraran los conceptos de forma práctica. Una vez que los conceptos se entendían, introducíamos las matemáticas y el código.

Tuvimos 150 personas registradas; de ellas, 125 participaron en nuestro canal de Discord y en la visualización semanal de las grabaciones del evento en Zoom (~135 a 120). Aproximadamente el 75% mantuvo su participación en los cuestionarios semanales para certificación, y de esos, ¡tuvimos una tasa de aprobación del 80%! Los certificados fueron «emitidos por el Laboratorio de Computación Avanzada del CNCA en el Centro Nacional de Alta Tecnología de Costa Rica».

Al finalizar el evento, orientamos a nuestros participantes hacia la plataforma de aprendizaje de IBM para tomar clases que les ayudaran a obtener las insignias de Fundamentos de Cuántica, VQE y Criptografía. No solo muchos las obtuvieron con orgullo, sino que también solicitaron grupos de estudio para seguir avanzando. Por ello, continuaremos reuniéndonos y estudiando cuántica juntos.



### 2024 Qiskit Fall Fest Mentor

Issued by [IBM](#)

Recognizing a note-worthy achievement for the individual who has demonstrated the capability to mentor fellow members of the quantum community. This credential earner has successfully hosted and mentored attendees at the official Qiskit Fall Fest (a collection of quantum computing events where IBM Quantum provides tools and resources to help them plan and run their on-campus event).

[Learn more](#)

Fig. 6.1.2 Certificado otorgado por IBM por fungir como mentor en interesados en cómputo cuántico. Fuente: “Credly”

## 6.2 LAOP-QubitHub: A Quantum Computing Workshop

Organizado por QubitHub, el evento promueve la inclusión, la diversidad y el desarrollo de habilidades, enfocándose especialmente en las comunidades hispanas históricamente

subrepresentadas. Una vez finalizado el Qiskit Fall Fest, tomamos la iniciativa de organizar un evento mexicano que mostrara a los estudiantes las oportunidades que existen internacionalmente debido a la falta de infraestructura actual en México.



**LAOP = QUBITHUB**

**A Quantum computing workshop**

**FEBRUARY, 5 - 7, 2025**

Join us for **Mexico's first-ever online Quantum Computing Workshop!** Over three days, connect with **IBM, IQM, Swabian Instruments, QURECA** and researchers from the US and UK. Engage in interactive workshops, explore the physical and computational foundations of quantum computing, and expand your professional network. Be part of Mexico's quantum future!

**QubitHub**

**THIS WORKSHOP IS A COLLABORATIVE EFFORT BETWEEN CIICAP - INAOE**

*Fig. 6.2.1 Primer workshop mexicano sobre cómputo cuántico rganizado por integrantes de QubitHUB.*

Este taller fue el resultado de la alianza entre el Centro de Investigación en Ingeniería y Ciencias Aplicadas (CIICap) de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM), el Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE), y los capítulos estudiantiles de OPTICA y SPIE.

El evento se llevó a cabo brindando una visión global sobre la computación cuántica, reuniendo a destacados expertos internacionales de México, Estados Unidos, la Unión Europea y compañías pioneras en tecnología cuántica, como IBM, IQM, Swabian Instruments y QURECA.

## Hacia el desarrollo del Cómputo Cuántico en México

Participando en cursos de preparación para cómputo cuántico logré aprender conceptos básicos sobre el cómputo cuántico, además de evaluar los procedimientos requeridos para la creación de un entorno virtual orientado al desarrollo tecnológico y la innovación.

Se analizó la interconexión entre los espacios virtuales de desarrollo innovador y los procesos educativos, con el fin de entender los ajustes técnicos y las necesidades de mantenimiento que permitan optimizar la plataforma QubitHub.org hacia un enfoque educativo.

Implementamos cuadernos jupyter para la infraestructura técnica de la plataforma QubitHub, asegurando su operatividad mediante simulaciones interactivas y programas formativos especializados en computación cuántica.

Creemos firmemente que el Qinterpreter tiene el potencial de generar un impacto significativo en el campo de la computación cuántica. A futuro, también visualizamos su papel en el aprendizaje automático cuántico (QML). Los esfuerzos próximos se centrarán en implementar una amplia gama de algoritmos de QML en distintas plataformas y explorar aplicaciones prácticas en diversos dominios. Por ejemplo, el QML podría ser útil en tareas computacionalmente intensivas, como cálculos de teoría del funcional de densidad para resolver funciones de onda de muchos cuerpos o agrupamiento espectral cuántico. Además, la capacidad de entrenamiento de los modelos QML abre posibilidades para modelar moléculas de ADN más grandes, como el G-cuádruplex. A largo plazo, creemos que estos esfuerzos nos acercarán a la creación de un entorno de computación cuántica accesible y fácil de usar en nuestra plataforma QubitHub, beneficiando a la comunidad mexicana, latinoamericana e internacional. En este ámbito, el objetivo es contribuir con contenido educativo y formativo novedoso como alternativa o complemento formativo en un portal científico, promoviendo la diversidad, la inclusión y el interés por la computación cuántica en regiones hispanas y más allá.

Respecto a las organizaciones de eventos enfocados en cómputo cuántico, impartir conferencias en dos idiomas requiere una enorme cantidad de horas. Una solución es distribuir extensiones inesperadas de responsabilidad entre voluntarios supervisadas por un líder. Es importante crear materiales adicionales para que quienes aprenden rápido obtengan logros extra. Dado que el 50% de los inscritos eran nuevos en cuántica y el otro 50% de nivel intermedio, comenzamos desde lo más básico y no anticipamos un aprendizaje tan acelerado. Por eso, tuvimos que desarrollar y compartir materiales más avanzados.

Por otra parte, con el Workshop organizado en México logramos posicionar QubitHub como una plataforma integral para investigación, capacitación y educación en computación de información cuántica, complementada con conferencias y ejercicios en computación cuántica, para continuar con el proyecto se contempla impartir sesiones de mentoría para maximizar el uso de herramientas existentes y abordar desafíos tecnológicos complejos.

Adicionalmente se propone organizar actividades formativas innovadoras, como talleres virtuales (desde nivel básico hasta avanzado), competencias de programación (hackathons) y encuentros especializados dirigidos a jóvenes en el ámbito de la computación cuántica, en sintonía con los objetivos de la Latin America Optics and Photonics Conference (LAOP).

De esta forma se busca fortalecer la capacitación de profesionales en el marco de la Investigación, desarrollo e innovación dentro de sus respectivas instituciones para posteriormente difundir los logros obtenidos en eventos académicos de alcance nacional e internacional como resultado del impulso a las nuevas generaciones de estudiantes.

# Capítulo 7. Conclusiones

Se llevó a cabo un análisis detallado de las particularidades conformacionales de los G-cuádruplex presentes en las bases de datos de ácidos nucleicos. De un total de 484 estructuras disponibles, se seleccionaron 20 para su estudio.

El estudio de las clases conformacionales de los dinucleósidos monofosfatos (dDMPs) de los G-cuádruplex reveló que la mayoría de los dDMPs de las estructuras examinadas pertenecen a la clase NtC BBS1, cuyas torsiones del esqueleto azúcar-fosfato (SPB) son semejantes a las presentes en la forma canónica BB00 (diferiendo sólo en uno de los ángulos glucosídicos). Además, se encontró que también existe la presencia de dDMPs con las clases BB1S y BBS2.

Un hallazgo adicional de relevancia indica que las diferentes clases conformacionales presentan patrones distintivos de emparejamiento. En particular, se observó que la clase BBS1 se asocia exclusivamente con dinucleósidos de la misma clase, mientras que las clases BB1S y BB2S presentan una tendencia a combinarse y alternarse entre sí.

Se evaluaron las contribuciones de las interacciones entre los componentes individuales del G-cuádruplex y su influencia en la conformación espacial de esta estructura. Mediante cálculos basados en métodos de mecánica molecular y química cuántica, se determinó que la principal fuerza estabilizadora en la formación del tetraplex en el plano proviene de las interacciones entre los pares de guaninas, específicamente a través de enlaces por puente de hidrógeno.

Las posiciones experimentales de las guaninas en el plano del tetraplex mostraron una correspondencia cercana con los mínimos de energía obtenidos tanto en simulaciones de interacciones por pares como en aquellas que consideraron las cuatro guaninas simultáneamente, utilizando tanto métodos de mecánica molecular como de estructura electrónica.

Adicionalmente, se identificó que también existe una acción estabilizadora por parte de pares de guanina que no forman enlace de hidrógeno, es decir, las guaninas cruzadas. Aunque su contribución es mínima comparada con los puentes de hidrógeno, se destaca la importancia de sus posiciones para mantener la planicidad del tetraplex.

Para continuar con las contribuciones de diferentes interacciones a la formación de la estructura del G-cuádruplex se realizaron optimizaciones con los campos de fuerzas OL15, FF99 y BSC1 a fragmentos mínimos de esqueleto azúcar-fosfato de dDMPs con conformaciones de las clases NtCs BBS1 y BB2S, mostrándose que tales clases presentan mínimos de energía para SPBs separados. Además, los mínimos encontrados para los SPBs-BBS1 corresponden con aquellos observados en estudios anteriores para la familia BB00, explicando por qué BBS1 es la clase más abundante en los G-cuádruplex, pues es la energéticamente más estable.

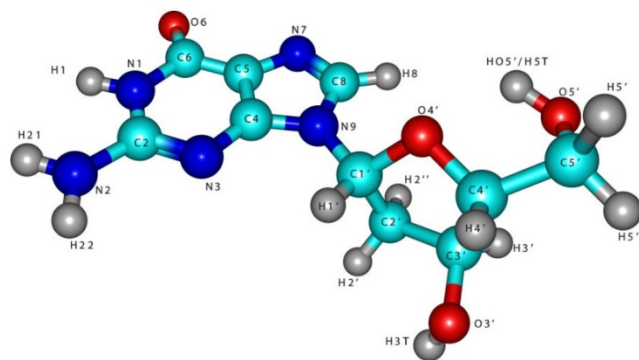
A partir del análisis de dDMPs y dDMPs complementarios, se determinó que los campos de fuerza AMBER, tales como BSC1, OL15 y FF99, no reproducen adecuadamente el arreglo de una cadena y una doble cadena en estructuras de G-cuádruplex. Esta discrepancia se atribuye, presumiblemente, a la formación de enlaces de hidrógeno entre bases de guanina apiladas, lo cual induce distorsiones en la geometría de ambas cadenas.

Con el objetivo de analizar las interacciones de apilamiento, y tener una buena reproducción de las mismas, se utilizó la molécula de cafeína como modelo, dado su carácter estructuralmente similar a la guanina al derivarse ambas de una base púrica. La presencia de grupos metilo en posiciones específicas impide la formación de enlaces de hidrógeno en el mismo plano, lo que facilitó el estudio de las interacciones de apilamiento mediante cálculos basados en MP2/BSSE y el funcional de la teoría del funcional de la densidad PBEDH0, estas metodologías reprodujeron bien dichas interacciones, reproduciendo en el estudio de dímeros apilados de cafeínas estructuras cuya posición mutual se asemeja a aquéllas observadas en los dDMPs experimentales. Sin embargo, ambos enfoques implican una alta demanda computacional, lo que limita su aplicabilidad directa al análisis completo de estructuras cuádruplex. A pesar de estas restricciones, la presente investigación permitió establecer una base metodológica robusta para el estudio de sistemas moleculares análogos.

# Apéndices

## A: Valores de parámetros Lennard-Jones

Atomo	Amber (OL15)			CHARMM		
	Tipo	LJ Radius (Å)	LJ Depth (Kcal/mol)	Tipo2	LJ Radius (Å) <sup>2</sup>	LJ Depth (Kcal/mol) <sup>2</sup>
HO5'/H5T	HO	0	0	HN5	0.2245	0.046
O5'	OH	1.721	0.2104	ON5	1.77	0.1521
C5'	CJ	1.908	0.1094	CN8B	2.01	0.056
H5'	H1	1.387	0.0157	HN8	1.34	0.028
H5''	H1	1.387	0.0157	HN8	1.34	0.028
C4'	CT	1.908	0.1094	CN7	2.275	0.02
H4'	H1	1.387	0.0157	HN7	1.32	0.022
O4'	OS	1.6837	0.17	ON6	1.77	0.1521
C1'	CT	1.908	0.1094	CN7B	2.275	0.02
H1'	H2	1.287	0.0157	HN7	1.32	0.022
N9	N*	1.824	0.17	NN2B	1.85	0.2
C8	CK	1.908	0.086	CN4	1.9	0.075
H8	H5	1.359	0.015	HN3	1.1	0.046
N7	NB	1.824	0.17	NN4	1.85	0.2
C5	CB	1.908	0.086	CN5G	1.9	0.075
C6	C	1.908	0.086	CN1	1.9	0.1
O6	O	1.6612	0.21	ON1	1.7	0.12
N1	NA	1.824	0.17	NN2G	1.85	0.2
H1	H	0.6	0.0157	HN2	0.2245	0.046
C2	CA	1.908	0.086	CN2	1.9	0.1
N2	N2	1.824	0.17	NN1	1.85	0.2
H21	H	0.6	0.0157	HN1	0.2245	0.046
H22	H	0.6	0.0157	HN1	0.2245	0.046
N3	NC	1.824	0.17	NN3G	1.85	0.2
C4	CB	1.908	0.086	CN5	1.9	0.075
C3'	C7	1.908	0.1094	CN7	2.275	0.02
H3'	H1	1.387	0.0157	HN7	1.32	0.022
C2'	CT	1.908	0.1094	CN8	2.01	0.056
H2'	HC	1.487	0.0157	HN8	1.34	0.028
H2''	HC	1.487	0.0157	HN8	1.34	0.028
O3'	OS	1.6837	0.17	ON5	1.77	0.1521
H3T				HN5	0.2245	0.046





## OPEN **Reproduction of experimental data for stacked caffeine dimers using various computational methods**

Maria Patricia Sanchez Gutierrez, Eduardo Gonzalez Jimenez, Alexandra Deriabina<sup>✉</sup>, Juan Carlos Sanchez Perez & Valeri Poltev

Reliable description of stacking interaction of aromatic molecules is important for the understanding structure, stability, and functions of biopolymers. The caffeine molecule is an ideal object for this study as the stacking interactions are the preferential ones for self-associations of this hydrophobic molecule without H-bond donor groups. The analysis of anhydrous caffeine crystal structures revealed five types of caffeine stacking dimers. Geometry optimization of these dimers was performed using two molecular mechanics force fields, ab-initio method Møller Plesset of the second order (MP2), and density functional theory (DFT) with different functionals. The comparison of geometric parameters of the caffeine dimers obtained using different theoretical methods with those in crystals enables us to suggest the methods providing the most reliable stacking characteristics. These methods are: the MP2 with Basis Set Superposition Error correction (MP2/CP), Poltev force field, along with PBE0-DH, SCAN and PBE-D3 functionals of DFT. For the methods, which give the dimer interaction energy close to that obtained by MP2/CP method, the evaluated sublimation enthalpy values are shown to be close to the experimental data. Additionally, MP2/CP, Poltev FF and PBE0-DH functional showed to be the methods that describe well both the energy and geometry of the caffeine stacking dimer.

**Keywords** Caffeine dimers, Stacking interactions, DFT, MP2, Molecular mechanics Force Fields

The study of the weak intermolecular interactions is crucial to comprehend the complexity of biological processes. One of the least understood, but quite significant type of weak interactions is the stacking of aromatic molecules. The nucleic acid bases and some amino acids belong to this type of molecules. For DNA base-pair stacking and for some protein-ligand complexes, the stacking interactions have a greater contribution to the stability than the hydrogen bond (H-bond) interactions<sup>1</sup>. Thus, in the computational studies of DNA fragments, correct description of stacking interaction is very important and there is a necessity of choosing the computational methods that can be used for simulations of large biological systems. Stacked structures of aromatic molecules in water solution can be favored by two factors: by the interactions with solvent water molecules (so called hydrophobic interactions), and by methyl groups that enforce stacking via reducing the number of H-bond sites<sup>2</sup>. The nature of this "stacking vs. H-bond" competition can be studied using methylxanthines as model molecules. In this work, we analyze the stacking interactions for caffeine, the methylxanthine with the largest amount of methyl groups. There are ample data for caffeine, both experimental<sup>3–6</sup> and theoretical<sup>7–11</sup>, available for comparison.

Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) is one of the most consumed substances worldwide. Both beneficial and harmful health related properties have been reported for caffeine<sup>12,13</sup>. The structural similarity between the purine bases of DNA and the caffeine molecule makes caffeine an excellent model to study stacking interactions and its features. For example, caffeine can be used as an analog of adenosine in some processes<sup>14,15</sup>. Like other purines, caffeine has a planar arrangement of atoms of heterocycle with hydrophobic and hydrophilic lateral functional groups (Fig. 1). Its experimentally obtained dipole moment value varies from 3.58 to 3.83 D<sup>16</sup> depending on solvent. The hydrophilic groups of caffeine are represented by three H-bond acceptors (O2, O6 and N9 atoms, Fig. 1) and one rather weak hydrogen donor (C8-H8 group). Due to the existence of these groups, the caffeine molecule is slightly soluble in water. The C-H...O(N) interaction has recently received great attention due to its role in different biological processes involved DNA and proteins<sup>17</sup>.

In 2004<sup>7</sup> we suggested a set of the most probable configurations for stacked caffeine dimers. Those configurations were chosen based on the comparison of the NMR-derived proton chemical shifts with the chemical shifts calculated for structures obtained by molecular mechanics (MM) method (Poltev force field

Faculty of Physical and Mathematical Sciences, Autonomous University of Puebla (BUAP), Puebla 72570, Mexico.

<sup>✉</sup>email: alexandra.deriabina@correo.buap.mx



# Unleashing quantum algorithms with Qinterpreter: bridging the gap between theory and practice across leading quantum computing platforms

Wilmer Contreras-Sepúlveda<sup>1,\*</sup>, Braulio Misael Villegas-Martínez<sup>2,\*</sup>, Sandra Gesing<sup>3</sup>, José Javier Sánchez-Mondragón<sup>1</sup>, Juan Carlos Sánchez-Pérez<sup>4</sup>, Claudia Andrea Vidales-Basurto<sup>5</sup>, J. Jesús Escobedo-Alatorre<sup>2</sup>, Angel David Torres-Palencia<sup>1</sup>, Omar Palillero-Sandoval<sup>2</sup>, Jacob Licea-Rodríguez<sup>2</sup>, Néstor Lozano-Crisóstomo<sup>6</sup>, Julio César García-Melgarejo<sup>6</sup> and Eddie Nelson Palacios-Perez<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica, Tonantzintla, Puebla, Mexico

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Ingeniería y Ciencias Aplicadas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, México

<sup>3</sup> San Diego Supercomputer Center, University of California, San Diego, La Jolla, CA, United States

<sup>4</sup> Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla, México

<sup>5</sup> Centro de Investigación en Matemáticas A.C. Jalisco S/N, Col. Valenciana, Guanajuato, Guanajuato, Mexico

<sup>6</sup> Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, Coahuila, México

<sup>7</sup> Centro Regional de Radioterapia Zona Norte, Ciudad Juárez, Chihuahua, México

\* These authors contributed equally to this work.

## ABSTRACT

Quantum computing is a rapidly emerging and promising field with the potential to transform various research domains including drug design, network technologies, and sustainable energy solutions. Due to the inherent complexity and divergence from classical computing, several major quantum computing libraries have been developed to implement quantum algorithms, namely IBM Qiskit, Amazon Braket, Cirq, PyQuil, and PennyLane. These libraries enable quantum simulations on classical computers and execution on corresponding quantum hardware, such as Qiskit programs on IBM quantum computers. Despite the variations among these platforms, the core concepts remain the same. One notable challenge is the absence of a Python-based quantum interpreter to connect these five frameworks, a gap that remains to be fully addressed. In response, our work introduces a tool called Qinterpreter, accessible through a user-friendly web interface, the Quantum Science Gateway QubitHub, which operates alongside Jupyter Notebooks. Built using the Python Object-Oriented Programming System, Qinterpreter unifies the five well-known quantum libraries into a single framework. Designed as an educational tool for students and researchers entering the quantum domain, Qinterpreter enables the straightforward development and execution of quantum circuits across such platforms. This work highlights the quantum programming versatility and accessibility of Qinterpreter and underscores our ultimate goal of pervading Quantum Computing through younger, less specialized, and diverse cultural and national communities.

Submitted 7 September 2023

Accepted 20 August 2024

Published 15 October 2024

Corresponding authors

Wilmer Contreras-Sepúlveda,

wilmer.contreras@inaoep.mx

Braulio Misael Villegas-Martínez,

braulio.villegas@uaem.mx

Academic editor

Aswani Kumar Cherukuri

Additional Information and

Declarations can be found on

page 27

DOI 10.7717/peerj-cs.2318

© Copyright

2024 Contreras-Sepúlveda et al.

Distributed under

Creative Commons CC-BY 4.0

**OPEN ACCESS**

**How to cite this article** Contreras-Sepúlveda W, Villegas-Martínez BM, Gesing S, Sánchez-Mondragón JJ, Sánchez-Pérez JC, Vidales-Basurto CA, Escobedo-Alatorre JJ, Torres-Palencia AD, Palillero-Sandoval O, Licea-Rodríguez J, Lozano-Crisóstomo N, García-Melgarejo JC, Palacios-Perez EN. 2024. Unleashing quantum algorithms with Qinterpreter: bridging the gap between theory and practice across leading quantum computing platforms. *PeerJ Comput. Sci.* 10:e2318 DOI 10.7717/peerj-cs.2318

## C: Código del programa que resuelve el algoritmo de Grover para un sistema de 4 qubits usando Qinterpreter.

```
from quantumgateway.quantum_circuit import QuantumCircuit, QuantumGate
from quantumgateway.quantum_translator.braket_translator import BraketTranslator
from quantumgateway.quantum_translator.cirq_translator import CirqTranslator
from quantumgateway.quantum_translator.qiskit_translator import QiskitTranslator
from quantumgateway.quantum_translator.pennylane_translator import PennyLaneTranslator
from quantumgateway.quantum_translator.pyquil_translator import PyQuilTranslator
from quantumgateway.main import translate_to_framework, simulate_circuit

import math
pi = math.pi
circuit = QuantumCircuit(4, 4)
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [0]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [1]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [2]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [3]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [0]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [1]))
circuit.add_gate(QuantumGate("cz", [0, 1]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [3]))
circuit.add_gate(QuantumGate("cz", [2, 3]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [0]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [1]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [2]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [3]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [0]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [1]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [2]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [3]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [0]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [1]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [3]))
```

---

```

circuit.add_gate(QuantumGate("cz", [0, 1]))
circuit.add_gate(QuantumGate("cz", [2, 3]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [0]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [1]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [2]))
circuit.add_gate(QuantumGate("x", [3]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [0]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [1]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [2]))
circuit.add_gate(QuantumGate("h", [3]))
# Measurement of the qubits
for i in range(4):
    circuit.add_gate(QuantumGate("measure", [i, i]))
selected_framework = 'qiskit' # Change this to the desired framework
translated_circuit = translate_to_framework(circuit, selected_framework)
print("The results of our simulated circuit are: ")
translated_circuit.print_circuit()

# Finally, we simulate the circuit
import matplotlib.pyplot as plt

# Simulate the circuit and print the result
print("The results of our simulated circuit are: ")
counts = simulate_circuit(circuit, selected_framework)
print(counts)

# Plotting the histogram
plt.bar(counts.keys(), counts.values())
plt.xlabel('State')
plt.ylabel('Measurement Probability (%)')
plt.title('Grover Algorithm Simulation Results')
plt.xticks(rotation='vertical') # Rotate x-axis labels
plt.show()

```

# Bibliografía

1. Sánchez, J. 2018. Estructura de fragmentos G-Cuadrúplex de ADN y sus complejos con Quercetina. Tesis de maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
2. Case, D. A., R. M. Betz, W. Botello-Smith, D. S. Cerutti, et al. 2016. AMBER 2016. University of California, San Francisco.
3. Brooks, B. R., C. L. Brooks III, A. D. MacKerell Jr., and L. Nilsson. 2009. "CHARMM: The Biomolecular Simulation Program." *Journal of Computational Chemistry* 30 (10): 1545–1614.
4. Parr, R. G., and W. Yang. 1989. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford: Oxford University Press.
5. Burge, S., G. N. Parkinson, P. Hazel, A. K. Todd, et al. 2006. "Quadruplex DNA: Sequence, topology and structure." *Nucleic Acids Research* 34: 5402–5415.
6. Poltev, V. I., V. M. Anisimov, V. Dominguez, E. González, A. Deriabina, D. Garcia, F. Rivas, and N. Polteva. 2018. "Biologically important conformational features of DNA as interpreted by quantum mechanics and molecular mechanics computations of its simple fragments." *Journal of Molecular Modeling* 24 (46).
7. Poltev, V. I., V. M. Anisimov, V. I. Danilov, D. García, A. Deriabina, E. González, R. Salazar, F. Rivas, and N. Polteva. 2011. "DFT study of DNA sequence dependence at the level of dinucleoside monophosphates." *Computational and Theoretical Chemistry* 975 (1-3): 69–75.
8. Poltev, V. I., V. M. Anisimov, V. I. Danilov, D. García, C. Sánchez, A. Deriabina, E. González, F. Rivas, and N. Polteva. 2014. "The role of molecular structure of sugar-phosphate backbone and nucleic acid bases in the formation of single-stranded and double-stranded DNA structures." *Biopolymers* 101 (6): 640–650.
9. Poltev, V. I., V. M. Anisimov, C. Sanchez, A. Deriabina, E. González, D. Garcia, F. Rivas, and N. Polteva. 2016. "Analysis of the conformational features of Watson-Crick duplex fragments by molecular mechanics and quantum mechanics methods." *Biophysics* 61 (2): 217–226.
10. Cech, P., J. Kukul, J. Cerny, B. Schneider, and D. Svozil. 2013. "Automatic workflow for the classification of local DNA conformations." *BMC Bioinformatics* 14 (205).
11. Ghosh, A., and M. Bansal. 2003. "A glossary of DNA structures from A to Z." *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography* 59 (Pt 4): 620.
12. Greider, Carol W., and Elizabeth H. Blackburn. 1985. "Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts." *Cell* 42: 405–413.

13. Sen, D., and W. Gilbert. 1988. "Formation of parallel four-stranded complexes by guanine-rich motifs in DNA and its implications for meiosis." *Nature* 334: 364–366.
  14. Kosiol, N., S. Juranek, P. Brossart, et al. 2021. "G-quadruplexes: a promising target for cancer therapy." *Molecular Cancer* 20: 40. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01328-4>.
  15. Travers, A., and G. Muskhelishvili. 2015. "DNA structure and function." *The FEBS Journal* 282: 2279–2295. <https://doi.org/10.1111/febs.13307>.
  16. Sundaralingam, M. 1975. "Structure and conformation of nucleosides and nucleotides and their analogs as determined by X-ray diffraction." *Annals of the New York Academy of Sciences* 255: 3–52. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb29211.x>.
  17. Dahm, R. 2007. "Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research." *Human Genetics* 122: 565–581. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0433-0>.
  18. Zheng-xun, W. 2001. "On the Thinking Mode of Kossel in Discovering the Chemical Structure of Cell." *Journal of Wuhan University of Science and Technology*.
  19. Bansal, M. 2003. "DNA structure: Revisiting the Watson-Crick double helix." *Current Science* 85: 1556–1563.
  20. Rhodes, D., and H. Lipps. 2015. "G-quadruplexes and their regulatory roles in biology." *Nucleic Acids Research* 43: 8627–8637. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv862>.
  21. Bryan, T. 2020. "G-Quadruplexes at Telomeres: Friend or Foe?" *Molecules* 25. <https://doi.org/10.3390/molecules25163686>.
  22. Laughlan, G., A. Murchie, D. Norman, M. Moore, P. Moody, D. Lilley, and B. Luisi. 1994. "The High-Resolution Crystal Structure of a Parallel-Stranded Guanine Tetraplex." *Science* 265 (5171): 520–524. <https://doi.org/10.1126/science.8036494>.
  23. Mendoza, O., A. Bourdoncle, J. Boulé, R. Brosh, and J. Mergny. 2016. "G-Quadruplexes and Helicases." *Nucleic Acids Research* 44: 1989–2006. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw079>.
  24. Chen, L., J. Dickerhoff, S. Sakai, and D. Yang. 2022. "DNA G-Quadruplex in Human Telomeres and Oncogene Promoters: Structures, Functions, and Small Molecule Targeting." *Accounts of Chemical Research*. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00337>.
  25. McEachern, M., and E. Blackburn. 1995. "Runaway Telomere Elongation Caused by Telomerase RNA Gene Mutations." *Nature* 376: 403–409. <https://doi.org/10.1038/376403a0>.
  26. Robinson, N., and W. Schiemann. 2022. "Telomerase in Cancer: Function, Regulation, and Clinical Translation." *Cancers* 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14030808>.
-

27. Williams, R. 2008. "Elizabeth Blackburn: Because Science Is Worth It." *The Journal of Cell Biology* 180: 1056–1057. <https://doi.org/10.1083/jcb.1806pi>.
  28. Caitlin M. Roake and S. Artandi. "Regulation of human telomerase in homeostasis and disease." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21 (2020): 384 - 397. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0234-z>.
  29. Ambrus, A., D. Chen, J. Dai, T. Bialis, R. Jones, and D. Yang. 2006. "Human Telomeric Sequence Forms a Hybrid-Type Intramolecular G-Quadruplex Structure with Mixed Parallel/Antiparallel Strands in Potassium Solution." *Nucleic Acids Research* 34: 2723–2735. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl348>.
  30. Packer, M., and C. Hunter. 1998. "Sequence-Dependent DNA Structure: The Role of the Sugar-Phosphate Backbone." *Journal of Molecular Biology* 280 (3): 407–420. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.1865>.
  31. Demchenko, A. 2008. "General Aspects of the Glycosidic Bond Formation." In *Glycosylation Reactions*, 1–27. <https://doi.org/10.1002/9783527621644.ch1>.
  32. Martínez, F. 2002. "Los Flavonoides: Propiedades y Acciones Antioxidantes." *Nutrición Hospitalaria*, 271–278.
  33. Bonina, F., L. Maccarrone, L. Puglia, C. Trombetta, A. Tringali, D. Cilia, F. Saija, and S. A. 1996. "Flavonoids as Potential Protective Agents Against Photo-Oxidative Skin Damage." *International Journal of Pharmaceutics* 145: 87–94.
  34. Winkel-Shirley, B. 2001. "Flavonoid Biosynthesis: A Colorful Model for Genetics, Biochemistry, Cell Biology, and Biotechnology." *Plant Physiology* 126 (2): 485–493. <https://doi.org/10.1104/pp.126.2.485>.
  35. Bentsáth, A., and A. Szent-Györgyi. 1937. "Vitamin P." *Nature* 140: 426. <https://doi.org/10.1038/140426b0>.
  36. Srivastava, S., R. Somasagara, M. Hegde, M. Nishana, S. Tadi, M. Srivastava, B. Choudhary, and S. Raghavan. 2016. "Quercetin, a Natural Flavonoid Interacts with DNA, Arrests Cell Cycle and Causes Tumor Regression by Activating Mitochondrial Pathway of Apoptosis." *Scientific Reports* 6. <https://doi.org/10.1038/srep24049>.
  37. Kaneider, N. C., B. Mosheimer, N. Reinisch, J. R. Patsch, and C. J. Wiedermann. 2004. "Inhibition of Thrombin-Induced Signaling by Resveratrol and Quercetin: Effects on Adenosine Nucleotide Metabolism in Endothelial Cells and Platelet Neutrophil Interactions." *Thrombosis Research* 144: 185–194.
  38. Tohge, T., L. Souza, and A. Fernie. 2017. "Current Understanding of the Pathways of Flavonoid Biosynthesis in Model and Crop Plants." *Journal of Experimental Botany* 68 (15): 4013–4028. <https://doi.org/10.1093/jxb/erx177>.
  39. Liu, W., Y. Feng, S. Yu, Z. Fan, X. Li, J. Li, and H. Yin. 2021. "The Flavonoid Biosynthesis Network in Plants." *International Journal of Molecular Sciences* 22. <https://doi.org/10.3390/ijms222312824>.
  40. MERCK S.A. Industrias Químicas. 2000. "Bioflavonoides: Quercetina y Rutina. Informe a Profesionales."
-

41. Escamilla, J. C. I., M. E. Cuevas, and F. J. Guevara. 2009. "Flavonoides y sus Acciones Antioxidantes." *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*.
  42. Hertog, M., and P. Hollman. 1996. "Potential Health Effects of the Dietary Flavonol Quercetin." *European Journal of Clinical Nutrition* 50 (2): 63–71.
  43. Hollingsworth, S., and R. Dror. 2018. "Molecular Dynamics Simulation for All." *Neuron* 99: 1129–1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>.
  44. Rappé, A., C. Casewit, K. Colwell, W. Goddard, and W. Skiff. 1992. "UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations." *Journal of the American Chemical Society* 114: 10024–10035. <https://doi.org/10.1021/ja00051a040>.
  45. Case, D., T. Darden, T. Cheatham, C. Simmerling, J. Wang, R. Duke, R. Luo, K. Merz, D. A. Pearlman, M. Crowley, R. Walker, W. Zhang, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, K. Wong, F. Paesani, X. Wu, and S. Brozell. 2006. AMBER 9. University of California.
  46. Vanommeslaeghe, K., E. Hatcher, C. Acharya, S. Kundu, S. Zhong, J. Shim, E. Darian, O. Guvench, P. Lopes, I. Vorobyov, and A. D. Mackerell Jr. 2010. "CHARMM General Force Field (CGenFF): A Force Field for Drug-Like Molecules Compatible with the CHARMM All-Atom Additive Biological Force Fields." *Journal of Computational Chemistry* 31: 671–690.
  47. Wang, J., R. Wolf, J. Caldwell, P. Kollman, and D. Case. 2004. "Development and Testing of a General Amber Force Field." *Journal of Computational Chemistry* 25: 1157–1174. <https://doi.org/10.1002/jcc.20035>.
  48. Ishida, H., and H. Kono. 2021. "Torsional Stress Can Regulate the Unwrapping of Two Outer Half Superhelical Turns of Nucleosomal DNA." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2020452118>.
  49. Kang, C., X. Zhang, R. Ratliff, R. Moyzis, and A. Rich. 1992. "Crystal Structure of Four-Stranded Oxytricha Telomeric DNA." *Nature* 356: 126–131. <https://doi.org/10.1038/356126a0>.
  50. Chemcraft. "Chemcraft - Graphical Software for Visualization of Quantum Chemistry Computations." Version 1.8, Build 682. <https://www.chemcraftprog.com>
  51. Humphrey, W., A. Dalke, and K. Schulten. 1996. "VMD - Visual Molecular Dynamics." *Journal of Molecular Graphics* 14: 33–38.
  52. Mo, H., X. You, K. Luo, and S. Robertson. 2022. "On the Determination of Lennard-Jones Parameters for Polyatomic Molecules." *Physical Chemistry Chemical Physics* 24: 1039–1049. <https://doi.org/10.1039/d2cp00065b>.
  53. Dykstra, C. 1993. "Electrostatic Interaction Potentials in Molecular Force Fields." *Chemical Reviews* 93: 2339–2353. <https://doi.org/10.1021/CR00023A001>.
  54. Burke, K. 2012. "Perspective on Density Functional Theory." *The Journal of Chemical Physics* 136 (15): 150901. <https://doi.org/10.1063/1.4704546>.
-

55. Scuseria, G. 1992. "Comparison of Coupled-Cluster Results with a Hybrid of Hartree–Fock and Density Functional Theory." *Journal of Chemical Physics* 97: 7528–7530. <https://doi.org/10.1063/1.463977>.
56. Jones, R. 2015. "Density Functional Theory: Its Origins, Rise to Prominence, and Future." *Reviews of Modern Physics* 87: 897–923. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.87.897>.
57. Schleich, W., D. Greenberger, D. Kobe, and M. Scully. 2013. "Schrödinger Equation Revisited." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110: 5374–5379. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302475110>.
58. Vinogradov, A., and I. Krasil'shchik. 1975. "What Is the Hamiltonian Formalism?" *Russian Mathematical Surveys* 30: 177–202. <https://doi.org/10.1070/RM1975v030n01ABEH001403>.
59. Eides, M. I., H. Grotch, and V. A. Shelyuto. 2000. "Theory of Light Hydrogenlike Atoms." *Physics Reports* 342: 63–261. [https://doi.org/10.1016/S0370-1573\(00\)00077-6](https://doi.org/10.1016/S0370-1573(00)00077-6).
60. Puschnig, P., A. Boese, M. Willenbockel, M. Meyer, D. Lüftner, E. Reinisch, T. Ules, et al. 2016. "Energy Ordering of Molecular Orbitals." *The Journal of Physical Chemistry Letters* 8: 208–213. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.6b02517>.
61. Hagedorn, G., and A. Joye. 2001. "A Time-Dependent Born–Oppenheimer Approximation with Exponentially Small Error Estimates." *Communications in Mathematical Physics* 222: 683–729. <https://doi.org/10.1007/s002200100562>.
62. Slater, J. 1929. "The Theory of Complex Spectra." *Physical Review* 34 (2): 1293–1322. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.34.1293>.
63. Becke, A. 1993. "A New Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories." *Journal of Chemical Physics* 98: 1372–1377. <https://doi.org/10.1063/1.464304>.
64. Langhoff, P., M. Karplus, and R. Hurst. 1966. "Approximations to Hartree–Fock Perturbation Theory." *Journal of Chemical Physics* 44: 505–514. <https://doi.org/10.1063/1.1726717>.
65. Guidon, M., J. Hutter, and J. VandeVondele. 2009. "Robust Periodic Hartree-Fock Exchange for Large-Scale Simulations Using Gaussian Basis Sets." *Journal of Chemical Theory and Computation* 5 (11): 3010–3021. <https://doi.org/10.1021/ct900494g>.
66. Levine, Ira N. 1991. *Quantum Chemistry*. 4th ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
67. Schuchardt, K., B. Didier, T. Elsethagen, L. Sun, V. Gurumoorthi, J. Chase, J. Li, and T. Windus. 2007. "Basis Set Exchange: A Community Database for Computational Sciences." *Journal of Chemical Information and Modeling* 47 (3): 1045–1052. <https://doi.org/10.1021/ci600510j>.
-

68. VandeVondele, J., and J. Hutter. 2007. "Gaussian Basis Sets for Accurate Calculations on Molecular Systems in Gas and Condensed Phases." *The Journal of Chemical Physics* 127 (11): 114105. <https://doi.org/10.1063/1.2770708>.
69. Zhahir, A., S. Mohd, M. Shuhud, B. Idrus, H. Zainuddin, N. Jan, and M. Wahiddin. 2022. "Quantum Computing and Its Application." *International Journal of Advanced Research in Technology and Innovation* 4 (1): Article 7. <https://doi.org/10.55057/ijarti.2022.4.1.7>.
70. Erhard, M., M. Krenn, and A. Zeilinger. 2019. "Advances in High-Dimensional Quantum Entanglement." *Nature Reviews Physics* 2: 365–381. <https://doi.org/10.1038/s42254-020-0193-5>.
71. Tan, K., M. Partanen, R. Lake, J. Govenius, S. Masuda, and M. Möttönen. 2016. "Quantum-Circuit Refrigerator." *Nature Communications* 8: 15189. <https://doi.org/10.1038/ncomms15189>.
72. Averin, D. 1999. "Quantum Computation: Solid-State Qubits under Control." *Nature* 398: 748–749. <https://doi.org/10.1038/19622>.
73. Murray, C. 2021. "Material Matters in Superconducting Qubits." *Materials Science and Engineering: R: Reports* 145: 100646. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2021.100646>.
74. Weiss, J., and T. Bryant. 1970. "Numerical Determination of Potential in Inhomogeneous Dielectrics by Earnshaw's Theorem." *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 18: 595–601. <https://doi.org/10.1109/TMTT.1970.1127294>.
75. Danon, J., G. Mauclaire, T. Govers, and R. Marx. 1982. "Laser Induced Fluorescence of Ions Trapped in an Ion Cyclotron Resonance Cell: Excitation of  $\text{CO}^+X \ ^2\Sigma, v'' = 0$  and Relaxation of  $\text{CO}^+A \ ^2\Pi, v' = 1$ ." *Journal of Chemical Physics* 76: 1255–1262. <https://doi.org/10.1063/1.443143>.
76. Cherchi, M. 2022. "The Bloch Sphere: A Powerful Tool to Design Photonic Integrated Circuits." *Optica Advanced Photonics Congress 2022*. <https://doi.org/10.1364/iprsn.2022.itu3b.2>.
77. Chiribella, G., G. D'Ariano, and P. Perinotti. 2007. "Quantum Circuit Architecture." *Physical Review Letters* 101 (6): 060401. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.101.060401>.
78. Zajac, D., A. Sigillito, M. Russ, F. Borjans, J. Taylor, J. Taylor, G. Burkard, and J. Petta. 2017. "Resonantly Driven CNOT Gate for Electron Spins." *Science* 359: 439–442. <https://doi.org/10.1126/science.aao5965>.
79. Godfrin, C., A. Ferhat, R. Ballou, S. Klyatskaya, M. Ruben, W. Wernsdorfer, and F. Balestro. 2017. "Operating Quantum States in Single Magnetic Molecules: Implementation of Grover's Quantum Algorithm." *Physical Review Letters* 119 (18): 187702. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.119.187702>.

80. Grover, L. K. 1996. "A Fast Quantum Mechanical Algorithm for Database Search." In Proceedings of the Twenty-Eighth Annual ACM Symposium on the Theory of Computing, 212–219. New York: ACM.
81. Perkowski, M. 2022. "Inverse Problems, Constraint Satisfaction, Reversible Logic, Invertible Logic and Grover Quantum Oracles for Practical Problems." *Science of Computer Programming* 218 (10): 02775. <https://doi.org/10.1016/j.scico.2022.102775>.
82. The Qiskit Nature Developers and Contributors. 2023. Qiskit Nature 0.6.0 (Version 0.6.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7828768>.
83. Contreras-Sepúlveda, W., B.M. Villegas-Martínez, S. Gesing, J.J. Sánchez-Mondragón, J.C. Sánchez-Pérez, C.A. Vidales-Basurto, J.J. Escobedo-Alatorre, et al. 2024. "Unleashing Quantum Algorithms with Qinterpreter: Bridging the Gap between Theory and Practice across Leading Quantum Computing Platforms." *PeerJ Computer Science* 10: e2318. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.2318>.
84. Neha, K., and A. . 2023. "Quantum Programming: Working with IBM's Qiskit Tool." *The Scientific Temper*. <https://doi.org/10.58414/scientifictemper.2023.14.1.11>.
85. Koch, D., L. Wessing, and P. Alsing. 2019. "Introduction to Coding Quantum Algorithms: A Tutorial Series Using Pyquil." arXiv: Quantum Physics.
86. Bergholm, Ville, Josh Izaac, Maria Schuld, Christian Gogolin, Carsten Blank, Keri McKiernan, and Nathan Killoran. 2018. "PennyLane." arXiv preprint arXiv:1811.04968.
87. Amazon Web Services. "Amazon Bracket." Accessed 2024. <https://aws.amazon.com/braket/>.
88. Cirq Developers. 2024. Cirq (v1.4.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11398048>.
89. Karalekas, P., N. Tezak, E. Peterson, C. Ryan, M. Silva, and R. Smith. 2020. "A Quantum-Classical Cloud Platform Optimized for Variational Hybrid Algorithms." *Quantum Science and Technology* 5. <https://doi.org/10.1088/2058-9565/ab7559>.
90. Ranjan, A., T. Patel, H. Gandhi, D. Silver, W. Cutler, and D. Tiwari. 2023. "Experimental Evaluation of Xanadu X8 Photonic Quantum Computer: Error Measurement, Characterization and Implications." Proceedings of the International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis. <https://doi.org/10.1145/3581784.3607058>.
91. Gomes, A., Eunezio Thoroh de Souza, and D. Zezell. 2023. "Latin America Optics and Photonics 2022: Introduction to the Feature Issue." *Applied Optics* 62 (8): LA1–LA2. <https://doi.org/10.1364/ao.489414>.
92. Berman, H.M., J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, and P.E. Bourne. 2000. "The Protein Data Bank." *Nucleic Acids Research* 28: 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.

93. Tirado-Rives, J., and W. Jorgensen. 2008. "Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules." *Journal of Chemical Theory and Computation* 4 (2): 297–306. <https://doi.org/10.1021/ct700248k>.
94. Kraus, P. 2021. "Extrapolating DFT Toward the Complete Basis Set Limit: Lessons from the PBE Family of Functionals." *Journal of Chemical Theory and Computation*. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00542>.
95. Sun, P., M. Liu, W. Pu, Y. Jin, S. Liu, Q. Cao, and Z. Ding. 2020. "Density Functional Theory Study of Substituent Effects on the 1,3-Dipolar Cycloaddition Mechanism." *Authorea Preprints*. <https://doi.org/10.22541/au.159078914.44654675>.
96. Kulkarni, A., and D. Truhlar. 2011. "Performance of Density Functional Theory and Møller-Plesset Second-Order Perturbation Theory for Structural Parameters in Complexes of Ru." *Journal of Chemical Theory and Computation* 7 (7): 2325–2332. <https://doi.org/10.1021/ct200188n>.
97. Ruiz Millán, A. 2023. Estudio de las Regularidades de la Estructura Espacial de los Fragmentos Dúplex del ADN con Diferentes Conformaciones en las Cadenas Azúcar-Fosfato. Tesis de licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/20153>.
98. Černý, J., P. Božíková, J. Svoboda, and B. Schneider. 2020. "A Unified Dinucleotide Alphabet Describing Both RNA and DNA Structures." *Nucleic Acids Research* 48: 6367–6381. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa383>.
99. Aaron, J.-J., M. Diabou Gaye, C. Párkányi, N. S. Cho, and L. Von Szentpály. 1987. "Experimental and Theoretical Dipole Moments of Purines in Their Ground and Lowest Excited Singlet States." *Journal of Molecular Structure* 156: 119–135.
100. Horowitz, S., and R.C. Trievel. 2012. "Carbon-Oxygen Hydrogen Bonding in Biological Structure and Function." *Journal of Biological Chemistry* 287: 41576–41582.
101. Brown, K., J. Chiaverini, J. Sage, and H. Häffner. 2020. "Materials Challenges for Trapped-Ion Quantum Computers." *Nature Reviews Materials* 6: 892–905. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00292-1>.
102. Poltev, V.I., T.I. Grokhlina, E. González, A. Deriabina, A. Cruz, L. Gorb, J. Leszczynski, L.N. Djimant, and A.N. Veselkov. 2004. "The Study of Three-Dimensional Structure of Caffeine Associates Using Computational and Experimental Methods." *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 709 (1–3): 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2003.10.074>.
103. Gutierrez, M.P.S., E.G. Jimenez, A. Deriabina, et al. 2024. "Reproduction of Experimental Data for Stacked Caffeine Dimers Using Various Computational Methods." *Scientific Reports* 14: 26906. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77372-z>.
104. A. Tawani, S. Mishra and A. Kumar. "Structural insight for the recognition of G-quadruplex structure at human c-myc promoter sequence by flavonoid
-

Quercetin." *Scientific Reports*, 7 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03906-3>.

105. S. Bhattacharjee, S. Chakraborty, E. Chorell, P. Sengupta and Sudipta Bhowmik. "Importance of the hydroxyl substituents in the B-ring of plant flavonols on their preferential binding interactions with VEGF G-quadruplex DNA: Multi-spectroscopic and molecular modeling studies.." *International journal of biological macromolecules*, 118 Pt A (2018): 629-639 .  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.06.115>.

## Imágenes

- I1. S. Hershman, Qijun Chen, Julia Y. Lee, Marina L. Kozak, P. Yue, Li-San Wang and F. B. Johnson. "Genomic distribution and functional analyses of potential G-quadruplex-forming sequences in *Saccharomyces cerevisiae*." *Nucleic Acids Research*, 36 (2007): 144 - 156. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm986>.
  - I2. National Human Genome Research Institute, Genome, (2025), <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/%C3%81cido-desoxirribonucleico-ADN>
  - I3. DNA Data, DNA Data Biomedical Company, Estructura y Ubicación de AND. (2022), <https://dnadata.es/curiosidades-sobre-el-adn/>
  - I4. J. Pío, Méthode, El modelo de Watson y Crick propuso dos hélices enrolladas, hacia la derecha, alrededor del mismo eje, formadas por residuos de D-deoxiribofuranosa unidos por enlaces fosfodiéster. (2003), <https://methode.es/revistas-methode/article-revistas/de-la-doble-helice-al-doble-de-la-vida.html>
  - I5. Y. Tambe, Wikipedia, A picture depicting a telomere forming a loop. (2005), <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Telomere.png#/media/File:Telomere.png>
  - I6. F. Uzbas, Wikipedia, An image showing how telomerase elongates telomeric DNA progressively. (2011), [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Working\\_principle\\_of\\_telomerase.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Working_principle_of_telomerase.png)
  - I7. Cenk A. Andac, U. Hornemann, N. Noyanalpan and T. Stringfellow. "Synthesis, NMR kinetics and dynamic structure of a 17-mer heptaloop RNA hairpin carrying a 3-N-methyluridine nucleotide residue in the loop region." *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42 (2023): 3659 - 3681. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2214231>.
  - I8. R. Hernández, GuateQuímica, Conformaciones 2'-endo y 3'-endo de la pentosa. (2003), <https://guatequimica.com/bootstrap/pages/nucleicos/endo-exo.html>
  - I9. R. Hernández, GuateQuímica, Conformaciones anti y syn de los nucleósidos. (2003), <https://guatequimica.com/bootstrap/pages/nucleicos/syn-anti.html>
  - I10. Capital, îl sãrbãtoarește pe fiziologul maghiar Albert Szent-Gyorgy. (2011), <https://www.capital.ro/google-il-sarbatoreste-pe-fiziologul-maghiar-albert-szent-gyorgy-152953-1.html>
-

- I11. Yikrazuul, Wikipedia, structure of a flavanol, (2009), [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flavonol\\_num.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flavonol_num.svg)
- I12. Unidad de Informática del Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Quercetina (2015), <https://uniiquim.iquimica.unam.mx/compuesto-item/quercetina-928/>
- I13. Molecular Modelling & Simulation Team, GitHub, Force Fields and Interactions. (2018), <https://ostueker.github.io/bst-md-theory-lesson-novice/aio/index.html>
- I14. Poszwa, Wikipedia, Interaction energy of argon dimer. Empirical results taken from R. A. Aziz, J. Chem. Phys., vol. 99, 4518 (1993), Lennard-Jones results fitted to the empirical on, (2005), [https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Argon\\_dimer\\_potential\\_and\\_Lennard-Jones.png](https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Argon_dimer_potential_and_Lennard-Jones.png)
- I15. C. Julián, Fisimat, Potencial Eléctrico en un punto de una Carga. (2022), <https://www.fisimat.com.mx/potencial-electrico-ejercicios-resueltos/>
- I16. Mwjohnson0, Wikipedia, Photograph of the D-Wave TwoX 1000 Qubit quantum annealing processor chip mounted and wire-bonded in its sample holder. This chip was introduced in 2015 and has 128,472 Josephson junctions. (2015), <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:D-Wave-Washington-1000Q.jpg#mw-jump-to-license>
- I17. L. Cornejo, Nuevas Tecnologías y Materiales, Computador Cuántico IBM con Procesador de 50-qubit. (2019), <https://nuevatecnologiasymateriales.com/las-ccs-tienen-que-tener-un-funcionamiento-coherente/>
- I18. W. Smythe, Wave Numbers, The Bloch sphere, its basis states, and its two angles. (2021), <https://wavenumbers.com/various-quantum-theory-qubits/>