



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

Cálculo de la Energía de Interacción de las Subunidades del
ADN por los Métodos de Mecánica Molecular y Mecánica
Cuántica.

Tesis presentada al

Posgrado en Ciencias Física Aplicada

como requisito parcial para la obtención del grado de

**DOCTOR EN CIENCIAS
(FÍSICA APLICADA)**

por

M. en C. Física Sánchez Rosales Carolina

asesorada por

Dr. Valery Poltev

Dra. Alexandra Deriabina

Puebla Pue.
Enero 2016



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

Cálculo de la Energía de Interacción de las Subunidades del
ADN por los Métodos de Mecánica Molecular y Mecánica
Cuántica.

Tesis presentada al

Posgrado en Ciencias Física Aplicada

como requisito parcial para la obtención del grado de

**DOCTOR EN CIENCIAS
(FÍSICA APLICADA)**

por

M. en C. Física Sánchez Rosales Carolina

asesorada por

Dr. Valery Poltev

Dra. Alexandra Deriabina

Puebla Pue.
Enero 2016

Título: Cálculo de la Energía de Interacción de las Subunidades del ADN por los Métodos de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica.

Estudiante: M. EN C. FÍSICA SÁNCHEZ ROSALES CAROLINA

COMITÉ

Dr. José Noe Felipe Herrera Pacheco
Presidente

Dra. Leticia Fuchs Gómez
Secretario

Dr. Eduardo González Jiménez
Vocal

Dr. Adrián Hernández Santiago
Vocal Externo

Dra. Dolores García Toral
Vocal Externo

Dr. Juan Francisco Rivas Silava
Suplente

Índice general

Lista de abreviaturas	IX
Introducción	XI
0.1. Objetivo general	XII
0.2. Objetivos particulares	XII
1. Fundamentos Biológicos	1
1.1. Ácidos Nucleicos	1
1.1.1. Ácido Desoxirribonucleico (ADN)	1
1.1.2. Ácido Ribonucleico (ARN)	4
1.1.3. Bases Nitrogenadas	5
2. Metodología	11
2.1. Mecánica Molecular	11
2.1.1. Campo de Fuerza AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)	17
2.1.2. Campo de Fuerza CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics)	19
2.1.3. Campo de Fuerza POLTEV	21
2.1.4. Momentos Dipolares	23
2.2. Mecánica Cuántica	27
2.2.1. Basis Set Superposition Error BSSE	31
2.2.2. Otro Método de Mecánica Cuántica: Teoría DFT.	33
3. Resultados	37
3.1. Mínimos Locales de Energía de Interacción Entre las Bases	37
3.1.1. Mínimos locales de energía de interacción de pares de bases con enlaces H situados en el mismo plano o cerca de éste.	37
3.1.2. Mínimos locales de energía de interacción de pares de bases apiladas.	49
3.1.3. Mínimos locales de energía de interacción de pares de bases con un enlace H y una inclinación en los palnos promedio que contienen a sus átomos entre 60 y 90°.	62
3.1.4. Comparación entre mínimos locales de energía en diferentes disposiciones: en plano con dos enlaces hidrógeno, apilados y "casiperpendiculares" con un enlace hidrógeno.	68
3.2. Resultados Obtenidos de Estudio de Estructuras e Interacciones de las Bases en Cristales	73

Índice de figuras

1.1. De izquierda a derecha: Estructura de la célula eucariota, diagrama de ADN y ARN y estructura de un nucleótido: base nitrogenada, azúcar ribosa (con grupo OH) o desoxirribosa (con H) y grupo fosfato.	2
1.2. Modelos de estructura de la hélice doble del ADN.	3
1.3. De izquierda a derecha, estructura de las familias ADN-A, ADN-B y ADN-Z. . .	4
1.4. De izquierda a derecha: estructura lineal del ARN mensajero y estructura plegada cruciforme del ARN de transferencia y ribosomal.	5
1.5. Bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos: citosina C, timina T y uracilo U (bases pirimidinas); adenina A y guanina G (bases purinas). La numeración expuesta en los anillos corresponde a la designación internacional utilizada para identificar a los átomos de estas moléculas.	6
1.6. Pares de Watson y Crick de las bases nitrogenadas: A:T(U) y G:C. Se muestran los enlaces de hidrógeno para cada par: N1...H3-H3 y N6-H61...O4 para el par A:T (U) y N2-H21...O2, N1-H1...N3 y O6...H41-N4 para el par G:C. Se marcan los átomos donadores (D) y aceptores (A) de hidrógeno. La timina T y el uracilo U se muestran en el mismo anillo, sólo cambia en la timina el grupo metil CH_3 del rectángulo amarillo, enlazado a C5, por el hidrógeno H para formar al uracilo. La nomenclatura para identificar los enlaces de hidrógeno corresponde al nombre del átomo y su número según la designación internacional.	7
1.7. Pares de bases G:A y G:T diferentes a los pares de la descripción de Watson y Crick (G:C, A:T y A:U). Cada par contiene dos puentes de hidrógeno: N1-H1...N7 y O6...H62-N6 para el par G:A, N1-H1...O4 y O6...H3-N3 para G:T. En este caso las bases se encuentran interaccionando y sus átomos se encuentran en el mismo plano aproximadamente, pero como se presentará más adelante, existen otros pares donde los átomos de cada base se encuentran en planos diferentes.	9
2.1. Representación gráfica de los términos del potencial usado en Mecánica Molecular.	12
2.2. Gráfica de la energía E_{ij} de interacción de van der Waals contra la distancia r_{ij} entre dos átomos, correspondiente a la Fuerza de van der Waals. La curva de color azul representa la interacción debida a las fuerzas repulsivas, la curva de color rojo representa la interacción debida a las fuerzas atractivas y la curva de color negro es la resultante de las dos anteriores y corresponde a la Ec. 2.4	15
2.3. Numeración para los átomos de las bases de los ácidos nucleicos, según la convención internacional.	18
2.4. Numeración para los átomos correspondientes al azúcar y al grupo fosfato de los nucleótidos para ser reconocidos por VMD.	20

2.5.	Cargas efectivas asignadas a los átomos de las bases de los ácidos nucleicos por los campos de fuerza. De arriba hacia abajo, se presentan los valores de las cargas utilizadas por DP, AMBER BCC, AMBER REP y CHARMM. Las cargas están medidas en fracciones de la carga del electrón.	24
2.6.	Representación gráfica de los momentos dipolares de las bases de los ácidos nucleicos correspondientes a los diferentes campos de fuerza utilizados: DP, AMBER (BCC y RESP) y CHARMM. La orientación de los polos negativos está representada con el color rojo en el indicador del momento dipolar para DP. Los momentos dipolares de los demás CF se encuentran orientados hacia el mismo grupo de átomos que DP.	26
3.1.	Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano. Pares presentados en las tablas 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 y 3.6. Los pares de bases en estas figuras corresponden a las posiciones obtenidas después de los cálculos de minimización de energía con el potencial Poltev. Las figuras de las disposiciones de las bases obtenidas por los demás métodos no presentan diferencias apreciables en comparación con las mostradas aquí, algunas características diferentes pueden observarse en las tablas de datos.	45
3.2.	Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) no planos, correspondientes a los pares presentados en las tablas 3.7, 3.8 y 3.9. Los pares de bases en estas figuras corresponden a las posiciones obtenidas después de los cálculos de minimización de energía con el potencial Poltev. Las figuras de las disposiciones de las bases obtenidas por los demás métodos no presentan diferencias apreciables en comparación con las mostradas aquí, algunas características diferentes pueden observarse en las tablas de datos correspondientes.	50
3.3.	Variación de la constante de asociación κ respecto a la temperatura para los pares G:C, A:U y A:T [2].	51
3.4.	Mínimos locales de pares de bases en posiciones apiladas, correspondientes a los pares presentados en las tablas 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14. Las bases cuyos centros están sombreados se encuentran detrás de las bases con centros sin sombra. Los pares de bases en estas figuras corresponden a las posiciones obtenidas después de los cálculos de minimización de energía con el potencial Poltev, las disposiciones de las bases obtenidas por los demás métodos presentan pequeñas desviaciones y rotaciones con respecto a éstas, sin embargo, las diferencias existentes no serían apreciables en las figuras. Algunas de las características diferentes se presentan en las tablas.	59
3.5.	Mínimos locales de pares de bases en posiciones apiladas, correspondientes a los pares presentados en las tablas 3.14, 3.15, 3.16. La descripción de las figuras es la misma que la presentada en la fig. 3.4	60
3.6.	Arreglo de las bases G-A. A la izquierda: en las posiciones correspondientes a las posiciones mutuales de las bases obtenidas con DFT. En el centro: mínimo de energía de interacción entre las bases calculada por MM. A la derecha: mínimo de energía obtenido con MP2. Bases con color azul en sus anillos se encuentran detrás de las bases con color amarillo en sus anillos, con color verde se muestra el área de la superposición de los anillos.	63

3.7. Arreglo de las bases A-T. A la izquierda arriba: posición correspondiente a la cadena doble observada en cristales. Arriba a la derecha: resultado de optimización con DFT (conformación correspondiente a la familia B1). Abajo a la izquierda: mínimo de energía de interacción calculado con MM. Abajo a la derecha: mínimo de energía obtenido con MP2. Designaciones de los colores de las bases como en la fig. 3.6.	63
3.8. Mínimos locales de energía de interacción de pares de bases perpendiculares con un enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O), correspondientes a los presentados en las tablas 3.19, 3.20 y 3.21. Los pares de bases en estas figuras corresponden a las posiciones obtenidas después de los cálculos de minimización de energía con el potencial Poltev. Existen algunas diferencias entre estas disposiciones de las bases y las obtenidas por los demás métodos, pero no pueden ser observadas en las figuras. Algunas de estas características se presentan en las tablas correspondientes.	67
3.9. Fragmento de cristal correspondiente a estructura obtenida como mínimo local para pares de bases con dos enlaces TT2.	74
3.10. Fragmento de cristal correspondiente a estructura de interacción T-T con un enlace (C6-H6...O2) que presenta características similares a las de un puente de hidrógeno.	75

Índice de tablas

2.1. Tipos de átomos para el Campo de Fuerza Poltev [56]	22
2.2. Valores de parámetros E y R correspondientes a tres Campos de Fuerza: AMBER (versión 1995) [41]), DP y CHARMM36 [51], para átomos que conforman los ácidos nucleicos. La energía E_{ij} viene dada en kcal/mol y el radio de van der Waals R_{ij} en Angstroms Å.	23
2.3. Valores absolutos de los momentos dipolares de las bases de los ácidos nucleicos, calculados en Debyes.	25
2.4. Valores de los ángulos (en grados) de las direcciones de los momentos dipolares de las bases de los ácidos nucleicos.	25
3.1. Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares A-A y A-C.	39
3.2. Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares A-T.	40
3.3. Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares A-T, C-C y G-C.	41
3.4. Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares G-C y G-G.	42
3.5. Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares G-T y T-T.	43
3.6. Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares T-T.	44
3.7. Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) con desviaciones considerables entre los planos promedio que contienen a cada base. Resultados para pares A-A y C-T.	46
3.8. Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) con desviaciones considerables entre los planos promedio que contienen a cada base. Resultados para pares C-T y G-A.	47
3.9. Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) con desviaciones considerables entre los planos promedio que contienen a cada base. Resultados para pares G-A y G-G.	48

3.10. Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares A-A.	52
3.11. Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares A-A, A-C y A-T.	53
3.12. Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares A-T.	54
3.13. Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares A-T, C-C y C-T.	55
3.14. Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares C-T y G-A.	56
3.15. Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares G-A, G-C y G-G.	57
3.16. Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares G-G y T-T.	58
3.17. Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares T-T.	61
3.18. Energía de interacción en kcal/mol y ángulos entre el enlace $N9-CH_3$ de una de las bases y el enlace $N1-CH_3$ o $N9-CH_3$ de la otra en varias posiciones mutuales de las bases calculas mediante los métodos MM y MC.	62
3.19. Mínimos locales de energía de pares de bases con un enlace de hidrógeno "casiperpendiculares". Resultados para pares A-A, A-C y A-T.	65
3.20. Mínimos locales de energía de pares de bases con un enlace de hidrógeno "casiperpendiculares". Resultados para pares A-T, C-C y C-T.	66
3.21. Mínimos locales de energía de pares de bases con un enlace de hidrógeno "casiperpendiculares". Resultados para pares C-T y T-T.	68
3.22. Comparación entre tres tipos diferentes de mínimos locales de energía de interacción entre las bases (con dos enlaces-H, apilados y con un enlace-H en posición casi perpendicular). Valores de energía para las bases adenina-adenina y adenina-citosina.	69
3.23. Comparación entre tres tipos diferentes de mínimos locales de energía de interacción entre las bases (con dos enlaces-H, apilados y con un enlace-H en posición casi perpendicular). Valores de energía para las bases adenina-timina, citosina-citosina y citosina-timina.	70
3.24. Comparación entre tres tipos diferentes de mínimos locales de energía de interacción entre las bases (con dos enlaces-H, apilados y con un enlace-H en posición casi perpendicular). Valores de energía para las bases guanina-adenina, guanina-citosina, guanina-guanina y guanina-timina.	71
3.25. Comparación entre tres tipos diferentes de mínimos locales de energía de interacción entre las bases (con dos enlaces-H, apilados y con un enlace-H en posición casi perpendicular). Valores de energía para las bases timina-timina.	72
3.26. Comparación de características entre los resultados obtenidos con los campos de fuerza de MM para el par TT2 con dos enlaces hidrogeno y las interacciones encontradas en la estructura del cristal 1-metiltimina [83].	74
3.27. Comparación de características entre los resultados obtenidos con los campos de fuerza de MM y la estructura encontrada en el cristal 1-metiltimina [83]. Par de bases con interacción de un enlace C-H...O.	75

Lista de abreviaturas

et al. y colaboradores

p.e. por ejemplo

ADN Ácido Desoxirribinucleico

ARN Ácido Ribonucleico

MM Mecánica Molecular

MC Mecánica Cuántica

A Adenina

G Guanina

T Timina

C Citosina

U Uracilo

W-C Watson y Crick

DP Campo de fuerza Poltev

vdW van de Waals

HB Hydrogen Bond (Enlace de hidrógeno)

HF Hartree-Fock Method (Método de Hartree-Fock)

MP2 Moller-Plesset (Método de Perturbaciones de Orden 2)

BSSE Basis Set Superposition Error (Error por Superposición de la Base)

DFT Density Functional Theory (Teoría del Funcional de la Densidad)

Introducción

Los ácidos nucleicos, ADN y ARN, son las moléculas más importantes para la vida. En ellas está contenida toda la información genética de los seres vivos y la forma en que ésta debe ser descifrada y utilizada. Sin embargo, a pesar de jugar un papel biológico tan relevante, su diversidad química resulta ser sorprendentemente simple y limitada a una combinación de nucleótidos que contienen, además de la pentosa (ribosa o desoxirribosa) y el grupo fosfato, una de las cinco bases nitrogenadas: adenina A, guanina G, citosina C y timina T o uracilo U, dependiendo del ácido nucleico que se encuentren formando.

Las interacciones entre estas bases son un factor fundamental que define y estabiliza la estructura espacial de la doble hélice o la estructura de una sola cadena de ácidos nucleicos. Sus características estructurales son importantes en el funcionamiento de los ácidos nucleicos, ya que los procesos genéticos transcurren con el cambio respectivo de las posiciones mutuas de las bases nitrogenadas. Los procesos de replicación y transcripción son imposibles de concebir sin el desacoplamiento de las dos cadenas del ADN, es decir, sin que se rompan los pares de bases y se desordene el apilamiento de bases. De esta forma, para el entendimiento de los mecanismos fisicoquímicos que suceden en los procesos genéticos es necesario evaluar los cambios de energía de las diferentes posiciones mutuas de las bases. Por eso al estudio de las interacciones entre las bases de los ácidos nucleicos se han dedicado una gran cantidad de trabajos que hacen uso de los más diversos métodos de investigación, tanto teóricos [1] como experimentales [2, 3], y aún en la actualidad es tema de investigación [4, 5].

Las evaluaciones de las energías de interacción entre las bases son realizadas únicamente a través de los métodos de cálculos teóricos: Métodos de Mecánica Cuántica (MC) y Mecánica Molecular (MM). Los métodos de la Mecánica Cuántica para los cálculos de las interacciones entre las bases tienen un fundamento más exacto y son importantes para el entendimiento de la naturaleza de tales interacciones [6], pero éstos exigen un gran consumo de recursos de cómputo, resultando prácticamente imposible la realización de los cálculos para un conjunto grande de las bases. Por lo tanto, los cálculos de Mecánica Molecular resultan ser más efectivos y prácticos para investigar las interacciones específicas de las bases nitrogenadas del ADN.

Los métodos de Mecánica Molecular son semi-empíricos en su naturaleza, utilizan campos de fuerzas parametrizados, pueden ser aplicados a fragmentos grandes de biopolímeros y permiten reproducirlos y predecir sus propiedades más importantes. Como parte fundamental de estos métodos está el establecimiento y ajuste de una expresión analítica (funciones de potencial) que describirá la interacción intermolecular. El problema con éstos es que los resultados obtenidos a través de diferentes versiones (utilizando diferentes campos de fuerzas) llegan a ser muy cercanos entre ellos, pero no idénticos.

En un trabajo anterior [7] se comenzó con la investigación sobre la razón de esas diferencias y se trató de identificar cuál de los campos utilizados brinda mejores resultados y por qué. Se estudiaron las interacciones entre las bases con una serie de cálculos para los pares de bases de

los ácidos nucleicos en diferentes posiciones para hallar sus mínimos de energía de interacción, pero además se llevaron a cabo también cálculos con métodos de Mecánica Cuántica. De este procedimiento se obtuvieron datos comparables que nos ayudaron a entender las diferencias entre los campos utilizados y a comprender las interacciones entre estas moléculas vitales.

En este trabajo se continúa con ese estudio, con el objetivo de obtener un conjunto de datos más completo y que en un futuro se puedan utilizar para hacer modificaciones en la metodología para hacer cálculos de energía de interacción de las bases de los ácidos nucleicos que permite describir las estructuras de las diferentes formas del ADN. Para ellos se analizan algunos campos de fuerzas de Mecánica Molecular (MM) de los existentes, comparando la forma de selección de los parámetros de los términos de la energía total que cada método utiliza. Se hace el cálculo y búsqueda de mínimos de energía de interacción de las bases de los ácidos nucleicos en diferentes posiciones mutuas, y el análisis comparativo de los resultados obtenidos utilizando diferentes campos de fuerza. Así mismo, se realizan cálculos utilizando métodos correlacionados de Mecánica Cuántica (MC), llevados a cabo utilizando un programa de cómputo para cálculos ab-initio. Con los resultados obtenidos se realiza un análisis comparativo entre ellos y los existentes en la literatura [8] [9]]. Con esto se pretende brindar una pauta que permita hacer más adelante una aproximación de los resultados de MC con las fórmulas matemáticas simples que pueden ser incluidos dentro de los campos de fuerza de MM, para finalmente proponer un mejoramiento de los parámetros de los campos de fuerza de MM utilizando los resultados de MC y la comparación de los resultados de los cálculos de energía de interacción de las bases de los ácidos nucleicos en diferentes posiciones con los datos experimentales.

0.1. Objetivo general

Análisis comparativo de diferentes métodos para evaluar la energía de interacción entre las bases de los ácidos nucleicos y formulación de propuestas para su aplicación y mejoramiento.

0.2. Objetivos particulares

- Análisis de algunos campos de fuerzas de Mecánica Molecular (MM) existentes, comparación de los criterios de selección de los parámetros de los términos de la energía total en diferentes métodos y búsqueda de las vías de descripción más simples y exactas de cada término.
- Búsqueda de los mínimos de energía de interacción de las bases de los ácidos nucleicos en diferentes posiciones mutuas y análisis comparativo de los resultados obtenidos utilizando diferentes campos de fuerza de MM.
- Cálculo de los mínimos de energía de interacción de las bases de los ácidos nucleicos utilizando los métodos correlacionados de Mecánica Cuántica (MC). Análisis comparativo de los resultados con otros cálculos ab-initio ya existentes en la literatura y los obtenidos mediante MM.
- Cálculo de las interacciones entre las bases y los nucleósidos en diferentes conformaciones de fragmentos del ADN. Comparación de las energías calculadas y las posiciones mutuas en los complejos formados por pares de bases con estas características dentro de las estructuras de los fragmentos mínimos de los dúplex determinados experimentalmente.

- Formulación de propuestas sobre la aplicación optima de los diferentes métodos de cálculo para las interacciones entre las bases y sobre los cálculos posteriores requeridos para el mejoramiento de la metodología.

Capítulo 1

Fundamentos Biológicos

1.1. Ácidos Nucleicos

Los ácidos nucleicos son macromoléculas que se encuentran en los núcleos de las células. Fueron descubiertas por Friedrich Miescher en el año de 1869 [10, 11] cuando aisló de los núcleos de las células una sustancia ácida a la que llamó nucleína, nombre que posteriormente se cambió a ácido nucleico. Sus atributos esenciales como material genético fueron interpretados hace más de cien años por los trabajos sobre plantas que realizó Gregorio Mendel [12], cuyos resultados le permitieron concluir que las características de los individuos son proporcionadas por el padre y la madre como resultado de la aparición de factores hereditarios, que posteriormente se identificaron como genes. En 1953 Francis Crick y Jim Watson propusieron un modelo de la estructura de estas macromoléculas [13], con el cual se sintetizó casi un siglo de investigaciones sobre la naturaleza del material genético y durante los últimos 50 años ha sido base de la Biología Molecular.

La estructura general de los ácidos nucleicos está conformada por nucleósidos, moléculas compuestas por una base nitrogenada unida a un azúcar mediante un enlace covalente (entre un nitrógeno de la base y un carbón de la unidad de azúcar) llamado *enlace glicosídico*, el azúcar se une a su vez a un grupo fosfato formando la unidad química conocida como nucleótido, tal y como se muestra en la fig. 1.1. Debido a su composición química se clasifican en dos tipos: ácidos desoxirribonucleicos (ADN), que contienen azúcar desoxirribosa y se encuentran en el núcleo de las células en forma compacta dentro de los cromosomas y algunos organelos; y ácidos ribonucleicos (ARN), que contiene azúcar ribosa y se encuentran localizados en el citoplasma.

Las diferencias estructurales y funciones principales de los dos tipos de ácidos se presentan en las siguientes secciones.

1.1.1. Ácido Desoxirribonucleico (ADN)

Las moléculas de ADN están formadas por muchas unidades de nucleótidos, polinucleótido, que se repiten. Los nucleótidos están formados por un azúcar pentosa llamada desoxirribosa, un grupo fosfato y una de las cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C) que se encuentran interaccionando mediante puentes de hidrógeno formando los pares de Watson y Crick (W-C): adenina:timina (A:T) y guanina:citosina (G:C), que se presentan más adelante. Miden 20 Angstroms aproximadamente de diámetro y presentan un giro cada 34 Angstroms, aunque éstas dimensiones pueden variar formando diferentes estructuras. A lo largo de su longitud contiene muchos segmentos denominados genes, los cuales pueden presentar formas alternativas

CAPÍTULO 1. FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS

1.1. ÁCIDOS NUCLEICOS

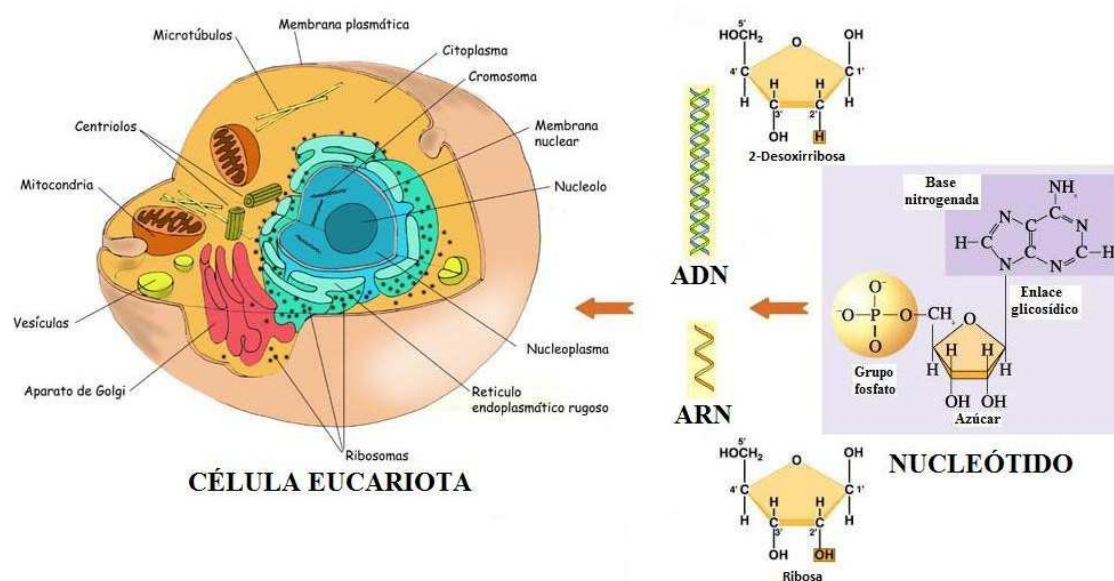


Figura 1.1: De izquierda a derecha: Estructura de la célula eucariota, diagrama de ADN y ARN y estructura de un nucleótido: base nitrogenada, azúcar ribosa (con grupo OH) o desoxirribosa (con H) y grupo fosfato.

que determinan la expresión de alguna característica particular o dan origen a algún tipo de célula; pero en esencia el ADN de los diferentes órganos y tejidos es el mismo para una misma especie. Su longitud depende del número de bases y a su vez éste vuelve a depender de la especie. El rango de tamaño va desde 2 micras en el virus SV40, hasta aproximadamente dos metros en cromosomas humanos. Su principal función es almacenar y transmitir la información genética, específica para cada especie.

El ADN se sintetiza por replicación, es decir, hace una copia de sí mismo, la cual proporciona ADN a las nuevas células formadas por división celular y a los nuevos organismos formados por reproducción. Cuando el ADN se replica, la copia va hacia la maquinaria que hace proteínas: los ribosomas. Estas copias de ADN son transportadas por el ARNm desde los cromosomas hasta los ribosomas.

El proceso de replicación es casi perfecto, pero a veces se producen errores conocidos como mutaciones. Algunas mutaciones son perjudiciales, pueden causar la muerte o enfermedades llamadas hereditarias, mientras que otras ayudan a incrementar la capacidad de un organismo para sobrevivir. La estructura y conformación de ADN asegura su almacenamiento y transmisión; su estructura heterogénea, flexible y dinámica puede experimentar considerables cambios, por lo que es necesario un análisis detallado de las conformaciones de ADN para entender los procesos biológicos básicos, como la de la estructura con el reconocimiento por parte de las proteínas, las interacciones con moléculas de agua, proteínas y otras moléculas, etc.

El modelo propuesto del ADN se basó en numerosos estudios de difracción de rayos X y muestra al ADN como una doble hélice con dos cadenas de poli nucleótidos enrolladas sobre el mismo eje y unidas por puentes de hidrógeno entre las bases. La molécula asemeja a una escalera girando sobre una columna cilíndrica imaginaria, fig. 1.2. En esta analogía los peldaños representan las bases nitrogenadas provenientes de cada una de las cadenas de la doble hélice. Los pasamanos de la escalera representan a las unidades de azúcar y a los grupos fosfato.

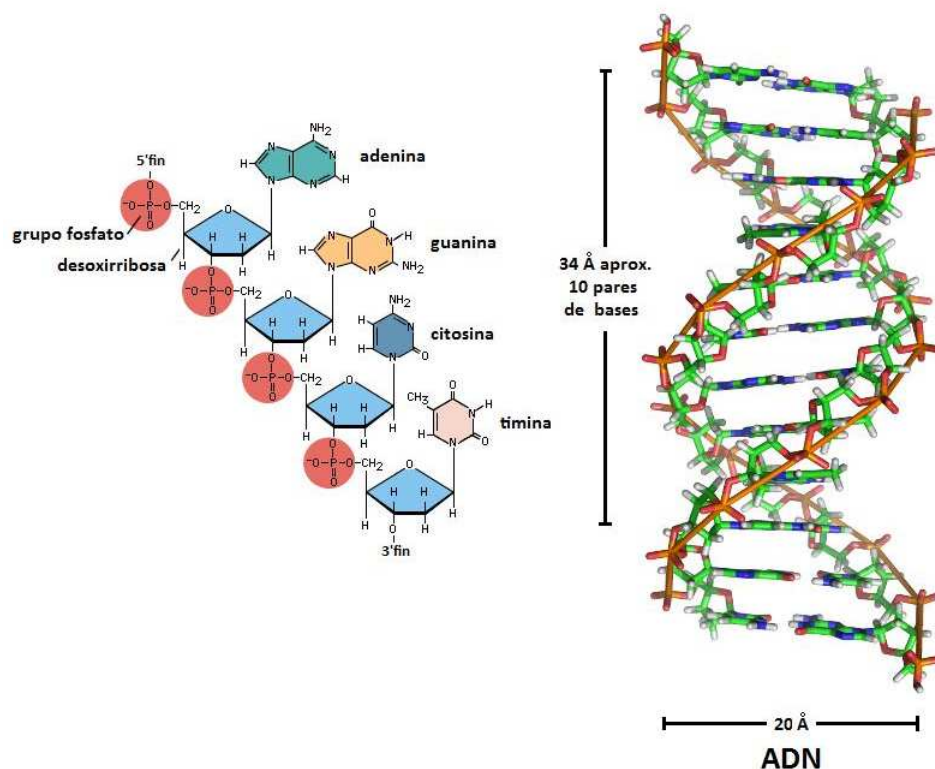


Figura 1.2: Modelos de estructura de la hélice doble del ADN.

El modelo también establece que las cadenas de polinucleótidos corren en direcciones opuestas, por lo que son anti paralelas. Una de las cadenas corre en la dirección de 5' a 3', y la cadena complementaria de 3' a 5' (designación proveniente del carbón 3' y 5' del azúcar y de su dirección en la cadena). La doble hélice tiene un giro hacia a la derecha y al modelo con todas estas características se le conoce como la forma B de ADN.

Debido a que la doble hélice del ADN es una estructura heterogénea, flexible y dinámica, puede experimentar cambios considerables. Esta definición da como resultado una gran variedad de conformaciones que se agrupan por familias, fig. 1.3:

Familia ADN-A: se identificó por primera vez a partir de estudios de difracción de rayos X en fragmentos de ADN a baja humedad (75%). Su estructura sigue el modelo de W-C con una doble hélice derecha y anti paralela. Las unidades de azúcar son paralelas al eje de la hélice y las columnas de fosfato se encuentran en el exterior de la cadena. Las bases se encuentran desplazadas 4,5Å fuera del eje de la hélice, esto crea un hueco en el centro del eje de 3Å de diámetro. Hay 11 bases por cada giro helicoidal y están inclinadas 20° [14, 15], fig. 1.3.

Familia ADN-B: los parámetros básicos de esta estructura se obtuvieron de datos de fragmentos de ADN a alta humedad (i. e. 92%) mediante difracción de rayos X. Su estructura sigue el modelo de W-C con una doble hélice derecha y anti paralela. Los pares de bases se sitúan sobre el eje de la hélice. Las bases se amontonan sobre sus vecinas en la misma cadena y son perpendiculares al eje de la hélice. Tiene 10 bases por cada giro helicoidal ligeramente inclinadas. Los fosfatos de la misma cadena están un poco más separados que en el ADN-A. La estabilidad estructural de la familia B está ligada a su alta humedad y es muy flexible. La espiral doble cambia constantemente dentro de los límites de las familias A y B, es posible el paso de una familia a otra

[15, 16], fig. 1.3.

Familia ADN-Z: se presenta en altas concentraciones de sal. También es una doble hélice anti paralela; pero sus dos cadenas corren en sentido contrario a las manecillas del reloj, son izquierdas. Los pares de bases de W-C se mantienen, tiene 12 pares de bases por cada vuelta helicoidal y los enlaces de azúcar-fosfato tienen una apariencia de zigzag. Esta forma de ADN es más favorable para secuencias de bases de guanina y citosina [15], fig. 1.3.

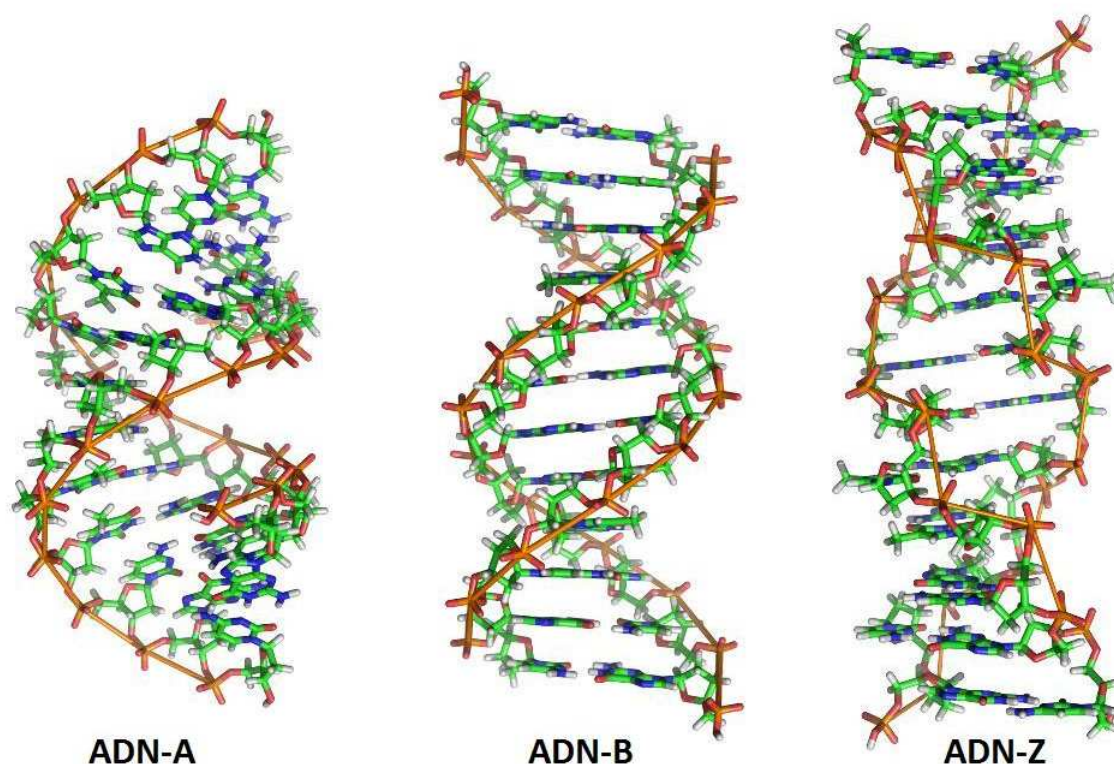


Figura 1.3: De izquierda a derecha, estructura de las familias ADN-A, ADN-B y ADN-Z.

1.1.2. Ácido Ribonucleico (ARN)

Usualmente es una molécula presenta una estructura mono-catenaria (una sola cadena). Su unidad química contiene una ribosa, un grupo fosfato y una de las cuatro bases contenidas en el ADN, excepto por la timina (T) que cambia por uracilo (U). En organismos eucariontes se conocen principalmente tres tipos de ARN: el ARN mensajero (ARNm) que presenta una estructura en forma extendida, el ARN de transición (ARNt) y el ribosómico (ARNr), ambos pueden presentar una estructura que tiene forma plegada cruciforme, estas estructuras se pueden observar en la fig. 1.4.

Estas moléculas en sus diferentes estructuras sirven como medios para utilizar la información genética en la síntesis de proteínas celulares y otros constituyentes. Por ejemplo, el ARNm es el encargado de llevar las instrucciones para hacer una proteína en particular desde los cromosomas hasta a los ribosomas. La función principal del ARNt es transportar aminoácido a los ribosomas, las células tienen por lo menos un tipo de ARNt para cada uno de los veinte aminoácidos. El ARNr es parte integral de los ribosomas y en asociación con algunas proteínas ayuda a alinear una serie

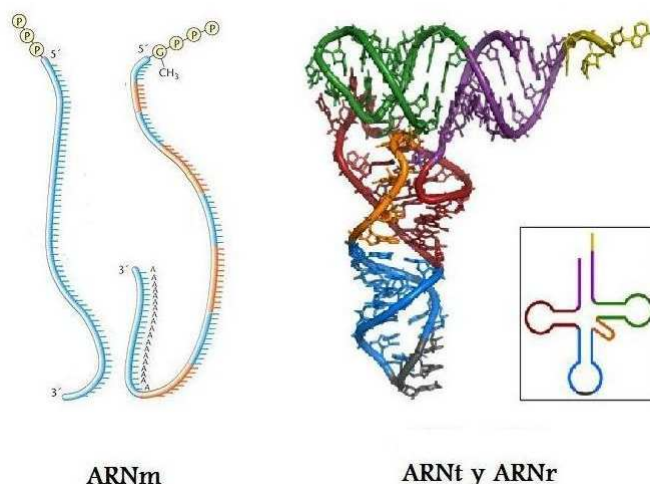


Figura 1.4: De izquierda a derecha: estructura lineal del ARN mensajero y estructura plegada cruciforme del ARN de transferencia y ribosomal.

de moléculas de ARNt a lo largo de una cadena de ARNm, así, una serie de aminoácidos puede unirse para formar una proteína.

1.1.3. Bases Nitrogenadas

Dentro de la estructura de los ácidos nucleicos, los azúcares, ya sea la ribosa o la desoxirribosa, y el grupo fosfato tienen una función primordialmente estructural, pues forman el esqueleto de estos polinucleótidos. Mientras que las bases nitrogenadas mediante sus interacciones definen y estabilizan la estructura espacial de las cadenas de ADN y ARN, además de contener toda la información genética. Razón por la cual son consideradas como el alfabeto que codifica esta información. Su estudio y el estudio de sus interacciones son importantes para describir los procesos genéticos en las células, por ello, se les ha dedicado una sección para describirlas un poco más.

Como ya se mencionó anteriormente sólo existen cinco bases nitrogenadas diferentes, cuatro para cada tipo de ácido nucleico. Éstas se muestran en la fig. 1.5 y sus nombres son: adenina A, guanina G, citosina C, timina T y uracilo U (las primeras tres comunes para ambos ácidos nucleicos, T contenida en el ADN y U en el ARN). La timina y el uracilo son moléculas muy parecidas en su estructura, la única diferencia entre ellas es el grupo metil CH_3 unido al carbono 5 de la timina que se observa en la fig. 1.5, el cual es sustituido por un átomo de hidrógeno H para formar el uracilo.

Por su estructura, las bases se dividen en dos grupos:

Pirimidinas: moléculas formadas por un anillo de seis átomos, como en el caso de la timina, el uracilo y la citosina [17].

Purinas: moléculas formadas por dos anillos, uno de seis átomos y otro de cinco átomos, a este grupo pertenecen la adenina y la guanina [17].

Las bases nitrogenadas son moléculas rígidas y planas, tienen varios centros hidrofílicos (átomo protón-aceptor y protón-donador) que permiten la formación de enlaces de hidrógeno ($N-H \cdots N(O)$). Las diferentes posiciones de los hidrógenos donadores y los grupos aceptores, da a las bases la identidad estructural única que les permite servir como información genética. Los átomos de hidrógeno de los grupos amino (NH_2) proveen enlaces donadores de hidrógeno, mientras que

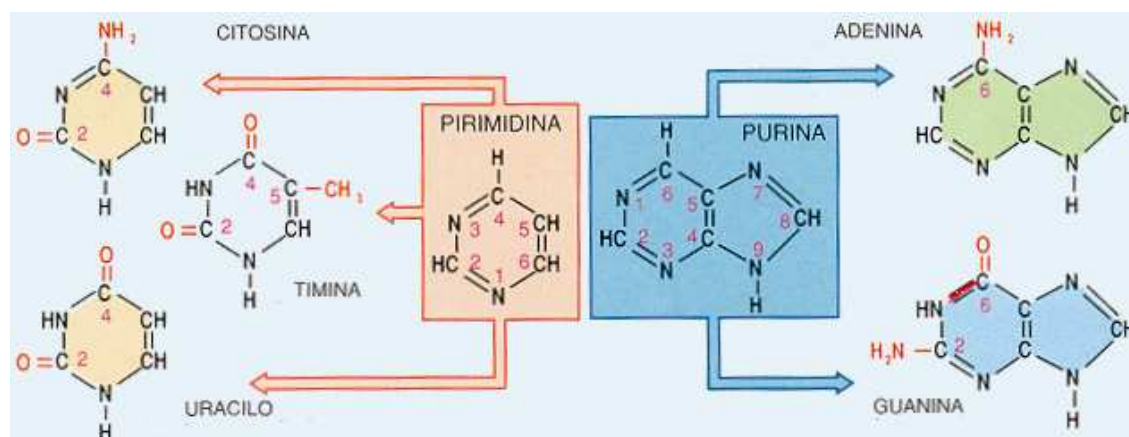


Figura 1.5: Bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos: citosina C, timina T y uracilo U (bases pirimidinas); adenina A y guanina G (bases purinas). La numeración expuesta en los anillos corresponde a la designación internacional utilizada para identificar a los átomos de estas moléculas.

los oxígenos del grupo carbonil ($C=O$) y los nitrógenos proveen de enlaces aceptores de hidrógeno.

En la hélice doble del ADN y en la estructura plegada del ARN, las bases se encuentran normalmente formando los pares conocidos como pares de Watson y Crick: A:T, G:C y A:U, ver fig. 1.6. Su nombre lo deben a que, como ya se mencionó anteriormente, fueron descubiertos por James D. Watson y Francis H. C. Crick en 1953, a partir de los estudios de difracción de rayos X realizados por la química y cristalógrafa Rosalind Franklin [18], con los que propusieron el modelo de doble hélice de ADN, descubrimiento que los llevó a ganar el Premio Nobel en 1962. Estos pares se encuentran interaccionando en el mismo plano mediante puentes de hidrógeno que estabilizan y determinan la estructura completa de los ácidos nucleicos y también son conocidos como pares canónicos de las bases nitrogenadas.

ENLACE O PUENTE DE HIDRÓGENO .

El "enlace" de hidrógeno fue reconocido como tal por primera vez por Wendell M. Latimer y Worth H. Rodebush en 1920 [19]. Es un tipo de enlace muy particular, que aunque en algunos aspectos resulta similar a las interacciones de tipo dipolo-dipolo, tiene características especiales. Es un tipo específico de interacción polar que se establece entre átomos significativamente electronegativos, generalmente el oxígeno (O) y el nitrógeno (N), y un átomo de hidrógeno (H), unido covalentemente a uno de estos átomos electronegativos. En un enlace hidrógeno es necesario distinguir entre el átomo *donador* del hidrógeno, aquel al que está unido covalentemente el hidrógeno, y el *aceptor*, que es el átomo de O o N al cual se va a enlazar el hidrógeno.

Donador: Los grupos O-H y N-H van a actuar como donadores de hidrógeno en el enlace hidrógeno. Un enlace O-H está muy polarizado por la elevada electronegatividad del oxígeno y por el hecho de que el único protón del núcleo del hidrógeno atrae débilmente a los electrones de enlace. Así, se estima que la carga positiva sobre el hidrógeno es de 0.4 unidades. En el caso de que el átomo electronegativo sea nitrógeno la situación es similar, aunque dada la menor electronegatividad del nitrógeno la polarización del enlace va a ser algo menor.

Aceptor: El aceptor del hidrógeno va a ser un átomo electronegativo (otra vez oxígeno o

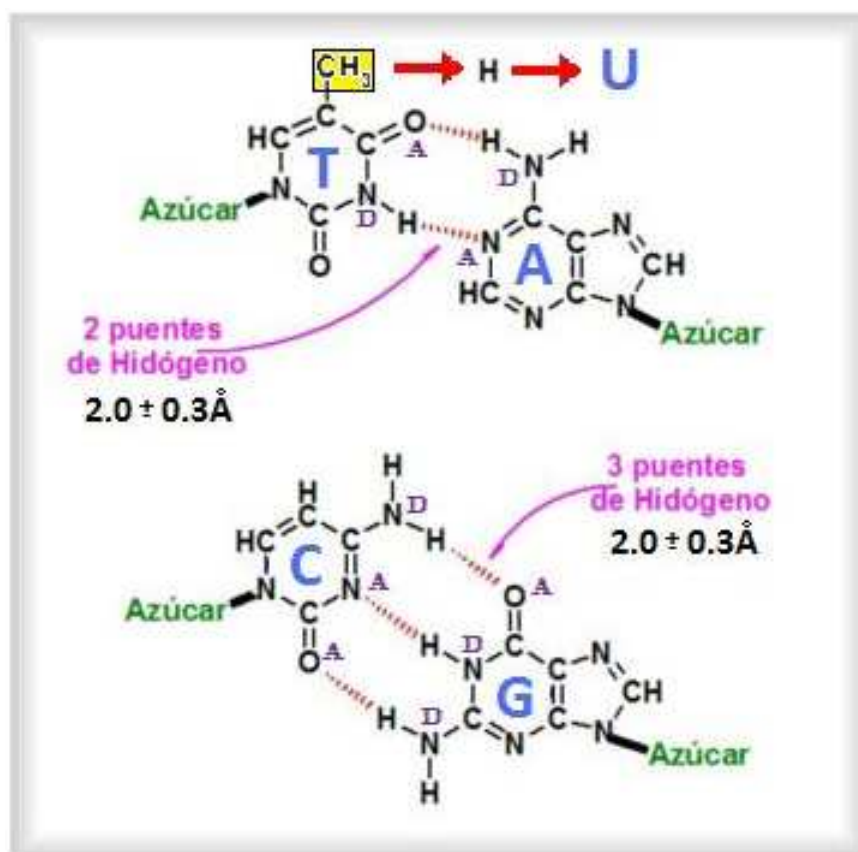


Figura 1.6: Pares de Watson y Crick de las bases nitrogenadas: A:T(U) y G:C. Se muestran los enlaces de hidrógeno para cada par: N1...H3-H3 y N6-H61...O4 para el par A:T (U) y N2-H21...O2, N1-H1...N3 y O6...H41-N4 para el par G:C. Se marcan los átomos donadores (D) y aceptores (A) de hidrógeno. La timina T y el uracilo U se muestran en el mismo anillo, sólo cambia en la timina el grupo metil CH_3 del rectángulo amarillo, enlazado a C5, por el hidrógeno H para formar al uracilo. La nomenclatura para identificar los enlaces de hidrógeno corresponde al nombre del átomo y su número según la designación internacional.

nitrógeno) pero con una peculiaridad, el hidrógeno se va a unir a un orbital ocupado por dos electrones solitarios. Estos orbitales tienen una densidad de carga negativa alta, y por consiguiente se pueden unir a la carga positiva del hidrógeno.

Algunas propiedades de estos enlaces son las siguientes:

- Su energía cae en el intervalo de 4kJ/mol ($0,96\text{kcal/mol}$) a 25kJ/mol ($5,98\text{kcal/mol}$), es decir, son más débiles que los enlaces covalentes, pero son mayores que las interacciones dipolo-dipolo o las fuerzas de dispersión.
- El enlace tiende a ser siempre lineal, es decir, el aceptor hidrógeno y el donador están alineados, en cuyo caso la interacción alcanza la máxima estabilidad, aunque pueden existir algunas desviaciones, pero éstas provocan una disminución en la fuerza de interacción.
- Los puentes de hidrógeno poseen una longitud de enlace característica, entre $2\text{\AA}$ y $4\text{\AA}$ que depende de la geometría y de la distribución electrónica de los grupos implicados. Por ejemplo, para las bases nitrogenadas es de $2,0 \pm 0,3\text{\AA}$. En todos los casos las longitudes de los enlaces de hidrógeno son superiores a las longitudes características de los enlaces covalentes y más pequeñas que las que podemos calcular con los radios de van der Waals.

Los pares de Watson y Crick no son los únicos que se pueden formar entre las bases. Existen también otros pares que pueden encontrarse dentro de la estructura del ARN o que se pueden formar durante la replicación del ADN y que, en general, pueden ser totalmente diferentes a los de Watson y Crick. Es decir, pueden estar formados por pares normales (A:T, A:U y G:C) con puentes de hidrógeno entre átomos diferentes a los que forman los pares de Watson y Crick o incluso por otros pares de bases en posiciones mutuas con desviaciones de una base respecto a otra, como se muestra en la fig. 1.7. El estudio de estos pares es importante, pues ellos pueden ser la causa de las mutaciones genéticas dañinas para los seres vivos que pueden provocar su muerte o las enfermedades hereditarias o, por el contrario, ser parte de la evolución pues pueden ayudar a incrementar la capacidad de un organismo para sobrevivir.

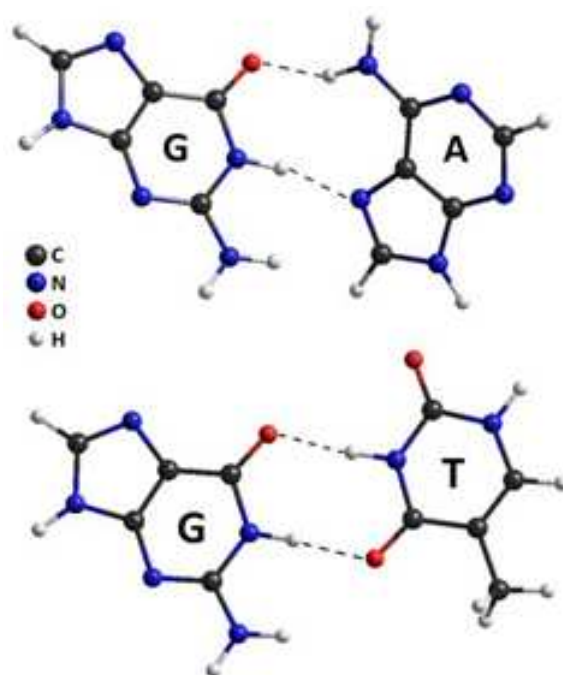


Figura 1.7: Pares de bases G:A y G:T diferentes a los pares de la descripción de Watson y Crick (G:C, A:T y A:U). Cada par contiene dos puentes de hidrógeno: N1-H1...N7 y O6...H62-N6 para el par G:A, N1-H1...O4 y O6...H3-N3 para G:T. En este caso las bases se encuentran interaccionando y sus átomos se encuentran en el mismo plano aproximadamente, pero como se presentará más adelante, existen otros pares donde los átomos de cada base se encuentran en planos diferentes.

Capítulo 2

Metodología

Para realizar el estudio teórico de las diferentes interacciones entre las subunidades de los ácidos nucleicos se utilizan dos métodos: Método de Mecánica Molecular y Método de Mecánica Cuántica. El primero permite trabajar con moléculas grandes de una manera bastante sencilla y a costos accesibles pues se puede trabajar en cualquier ordenador. Mientras que el segundo sólo se puede aplicar a pequeños fragmentos de moléculas, sus cálculos son largos y exigen el uso de ordenadores con procesadores potentes y con gran capacidad de memoria. Sin embargo, como los sistemas con que trabajamos no son grandes (sistemas moleculares entre 30 y 36 átomos), es posible hacer uso de ambos, según sea conveniente, para poder comparar sus resultados. A continuación se presenta una descripción de cada uno de estos métodos.

2.1. Mecánica Molecular

El Método de Mecánica Molecular (MM) se utiliza para hacer cálculos de las conformaciones de sistemas orgánicos, incluidos proteínas, ácidos nucleicos, etc. Este método considera los sistemas moleculares como un conjunto de átomos puntuales que interactúan por leyes de Mecánica Clásica. Se basa en la aproximación de Born-Oppenheimer (BO) [20, 21] que permite la separación de los movimientos electrónico y nuclear. En este escenario se imagina que los electrones se adaptan instantáneamente a cada configuración nuclear y crean, junto con la propia interacción de los núcleos entre sí, una superficie de energía potencial (PES) que depende sólo de las posiciones nucleares y que actúa como una función de energía potencial nuclear efectiva. Así, la energía de la molécula es función sólo de las posiciones de los núcleos (p.e. [22, 23]).

Para los cálculos se considera que los átomos están dentro de un campo de potencial generado por ellos mismos y por medio de un algoritmo, usualmente el método de gradiente conjugado [24, 25], se producen los movimientos de los átomos que les permiten llegar a una posición de mínima energía. En general, para una molécula se pueden obtener muchos mínimos de diferente magnitud sobre la superficie de energía potencial. El más profundo es el *mínimo global* y los demás son *mínimos locales*. El *mínimo global* describe la estructura de la molécula, pero si se estudian sistemas que comprendan dos o más moléculas, en estos sistemas las moléculas se consideran rígidas, es decir, que se encuentran en sus *mínimos globales* (respecto a su estructura interna) y se considera solamente la energía potencial de la interacción entre las moléculas. En este caso, el *mínimo global* es el más probable de la conformación y se utiliza para hacer las comparaciones con los resultados experimentales. Sin embargo, los *mínimos locales* también pueden jugar un papel importante en el funcionamiento de los sistemas moleculares complejos.

Para realizar los cálculos de la energía potencial con MM se emplea un conjunto de expresiones con las cuales se describe la superficie de energía potencial que se obtiene de forma empírica y cuya expresión matemática se toma de la mecánica clásica. A éste conjunto de funciones de potencial se le llama **Campo de Fuerza** [26] y está formado por parámetros ajustables que son optimizados para que los resultados de los cálculos realizados con estos concuerden de la mejor manera posible con las propiedades experimentales de las moléculas, tales como su geometría. Dentro de este esquema el átomo es considerado como una esfera de radio r y con una carga efectiva que usualmente es calculada con métodos de Mecánica Cuántica. En general, el potencial de Mecánica Molecular se representa por medio de una suma de términos, que se muestra en la Ec. 2.1

$$E_T = E_b + E_a + E_t + E_{aa}, \quad (2.1)$$

Donde E_b es la suma de las energías, resultado de la desviación de la longitud del enlace respecto a su valor de equilibrio (estiramiento); E_a es la suma de energías de las distorsiones del ángulo de enlace (curvatura); E_t es la suma de las energías de torsión, estas provienen en parte de la estructura electrónica de la molécula [27] y a veces de la 1 a 4 interacciones de átomos separados por tres enlaces químicos simples definiendo cada rotación; y E_{aa} es la energía de todas las interacciones entre los pares de átomos que no están enlazados entre sí, ésta contempla contribuciones electrostáticas, interacciones de van der Waals (usualmente, con un término de atracción inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia y otro término de repulsión inversamente proporcional a la doceava potencia de la distancia) y las interacciones provenientes de la formación de puentes o enlaces de hidrógeno. La longitud de enlace, los ángulos y el significado de átomos no enlazados se muestran en la fig. 2.1.

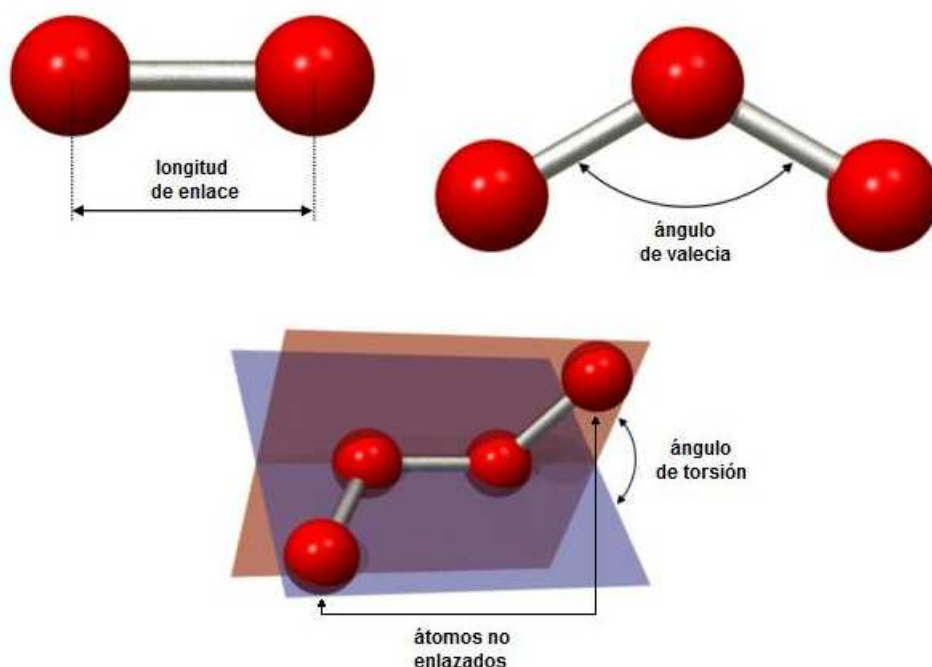


Figura 2.1: Representación gráfica de los términos del potencial usado en Mecánica Molecular.

Este potencial depende exclusivamente de los parámetros estructurales internos de las moléculas.

las estudiadas y comúnmente toma la forma de la Ec. 2.2. La cual ha sido desarrollada mediante el análisis vibracional, simplificado con ayuda de las aproximaciones de *campo de fuerza central* (el cual es expresado en términos de las distancias interatómicas en la molécula y cuyo modelo físico considera que las fuerzas actúan entre todos los pares de átomos sin diferencia entre los enlazados y no enlazados) y el *campo de fuerza valente* (que puede ser formulado en términos de las coordenadas internas, que por lo regular son las longitudes de enlace y un conjunto independiente de ángulos valentes y de torsión; lo que significa que las fuerzas actúan a lo largo de los enlaces covalentes y perpendicular a ellas restaurando las longitudes de enlace del equilibrio, los ángulos valentes y de torsión). Las interacciones entre átomos no enlazados también están incluidas en esta expresión y serán descritas más adelante.

$$E_T = \sum_i K_l (l_i - l_i^0)^2 + \sum_i K_\theta (\theta_i - \theta_i^0)^2 + \sum_i \sum_{n=1}^3 K_{\phi_i}^{(n)} (1 - \cos n\phi_i) + E_{aa}, \quad (2.2)$$

En la Ec. 2.2 el primer término corresponde al potencial armónico de enlace que contiene la longitud de enlace del estado de equilibrio l_i^0 , la longitud entre el par de átomos estudiados l_i y la constante de fuerza K_l , el segundo término corresponde al potencial armónico de ángulo, el cual de forma análoga al anterior, contiene el ángulo de valencia de equilibrio θ_i^0 , el ángulo entre los átomos estudiados θ_i y su constante de fuerza K_θ . El tercer término corresponde al potencial de torsión representado por una expansión de Fourier en serie de cosenos. La periodicidad de las funciones coseno crea los múltiples pozos de energía potencial que se requieren para la descripción de este término energético. El número de términos utilizados en la expansión depende del tipo de ángulo diedro considerado y del campo de fuerza [28], este término contiene la constante de fuerza $K_{\phi_i}^{(n)}$, el ángulo de torsión entre los átomos estudiados ϕ_i y la multiplicidad n que indica el número de mínimos donde el enlace se hace girar a través de 360° . En muchos casos $n = 3$ por que casi siempre se trabaja con enlaces simples, para enlaces dobles se utiliza $n = 2$ y en los anillos aromáticos no se permite la rotación para no romper los enlaces. Los tres términos descritos anteriormente involucran una sumatoria para tomar en cuenta las interacciones entre todos los átomos de las moléculas estudiadas. El término E_{aa} correspondiente a las interacciones entre átomos no enlazados incluye fuerzas electrostáticas, fuerzas repulsivas y atractivas conocidas como contribuciones de van der Waals (vdW) y las fuerzas correspondientes a la formación de enlaces hidrógeno. Todas éstas se describen a continuación:

- **CONTRIBUCIONES ELECTROSTÁTICAS:** las contribuciones electrostáticas en la energía no-enlazante, por lo general viene expresada en términos de potencial de Coulomb en la forma:

$$E_{ij}^{ele}(r_{ij}) = \frac{332q_iq_j}{\epsilon r_{ij}}, \quad (2.3)$$

Aquí ϵ es la constante dieléctrica local y q_i y q_j son las cargas efectivas de los átomos correspondientes i y j . El factor numérico es elegido de tal manera que la energía este en kcal/mol cuando la distancia esta expresada en Å y la carga efectiva en fracciones de la carga del electrón.

No se utiliza la expansión de multipolo central (carga, dipolo, cuadrupolo, etc.) pues tiene poca aplicabilidad. Para llevar a cabo este método las moléculas deben estar separadas por distancias mayores a sus dimensiones moleculares y este no es el caso de los sistemas estudiados en este trabajo.

- **CONTRIBUCIONES DE VAN DER WAALS (vdW):** son fuerzas repulsivas (estéricas) y atractivas (London) entre todos los átomos o grupos, separados por las distancias que pueden variar. Las interacciones repulsivas dominan en rangos a distancias pequeñas donde los átomos se aproximan demasiado uno a otro, mientras que las interacciones atractivas son importantes a distancias ligeramente más grandes. Estas contribuciones pueden ser estimadas por medio de varios procedimientos, el más común para el tratamiento de las moléculas que son objeto de nuestro estudio es el potencial de Lennard-Jones del tipo 6-12.

El potencial de Lennard-Jones [29] es un modelo matemático que fue propuesto en 1924 por Sir John Edward Lennard-Jones y que representa el comportamiento de un par de átomos o moléculas neutros sujetos a dos tipos de fuerzas:

- **Fuerza atractiva (r^{-6}):** provocada por la creación e interacción de dipolos temporales en las partículas y cuyo alcance es menor que el de las fuerzas electrostáticas (alrededor de 5 Å)
- **Fuerza repulsiva (r^{-12}):** que son resultado de la superposición de los orbitales de los electrones, relacionado con el Principio de Exclusión de Pauli y que actúa a distancias cercanas al radio de vdW (de 2 a 1 Å dependiendo del par de átomos).

La expresión matemática de esta energía E_{ij}^{vdW} para un par de átomos i, j se puede escribir de la siguiente forma:

$$E_{ij}^{vdW} = -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}}, \quad (2.4)$$

Donde el primer término corresponde a la fuerza atractiva y el segundo a la repulsiva, r_{ij} es la distancia entre los átomos i, j , y A_{ij} y B_{ij} son parámetros ajustables que deben ser calculados para cada átomo con que se trabaje y se pueden calcular de la siguiente manera:

Sean los átomos i, j , para los cuales se calcula mediante algún método su energía E_{ij} de interacción de van der Waals para diferentes distancias r_{ij} , se obtendrá una curva como la que se muestra en la fig. 2.2.

Donde se puede observar que existe una distancia r_0 en la cual la energía de interacción $E_{ij}(r_0)$ entre estos átomos es mínima. Entonces, al derivar la Ec. 2.4 en éste punto obtenemos un sistema de ecuaciones del que como resultado se tienen los valores de A_{ij} y B_{ij} mediante las siguientes relaciones:

$$A_{ij} = -2E_{ij}(r_0)r_0^6, \quad (2.5)$$

$$B_{ij} = -E_{ij}(r_0)r_0^{12}, \quad (2.6)$$

Por otro lado, los valores E_{ij} y r_0 obedecen las reglas de Lorentz-Berthelot [30, 31] de combinación entre las energías individuales mínimas E_{ii} y E_{jj} de cada átomo del mismo tipo, considerándolos como esferas de radios R_i y R_j de van der Waals:

$$E_{ij} = \sqrt{E_{ii}E_{jj}}, \quad (2.7)$$

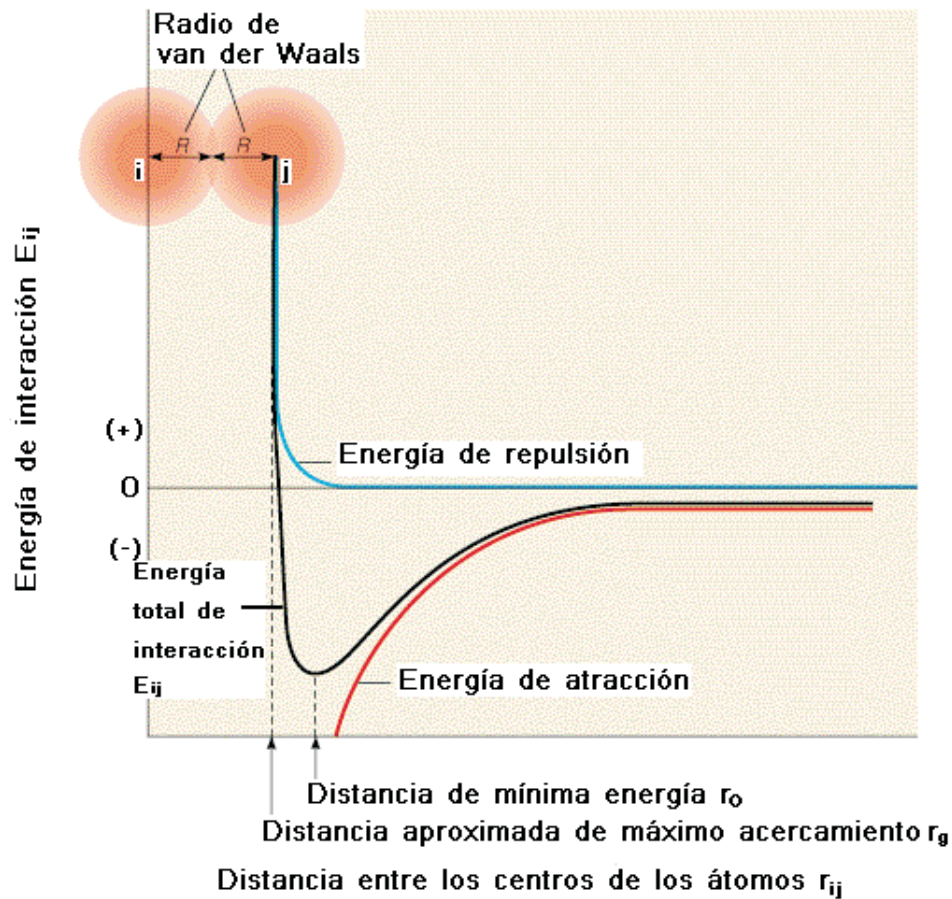


Figura 2.2: Gráfica de la energía E_{ij} de interacción de van der Waals contra la distancia r_{ij} entre dos átomos, correspondiente a la Fuerza de van der Waals. La curva de color azul representa la interacción debida a las fuerzas repulsivas, la curva de color rojo representa la interacción debida a las fuerzas atractivas y la curva de color negro es la resultante de las dos anteriores y corresponde a la Ec. 2.4

$$r_0 = R_i + R_j, \quad (2.8)$$

Ahora bien, regresando a la Ec. 2.4 es importante mencionar que mientras la dependencia inversa de sexto orden para la atracción de London es aceptada universalmente, el exponente del término repulsivo se ajusta para algunos estudios sobre las conformaciones de los ácidos nucleicos. La dependencia inversa del 12vo orden del término repulsivo en el potencial de Lennard-Jones fue originalmente elegido por conveniencia [32]. Algunos autores prefieren usar funciones que varían más despacio para circunstancias específicas [33]. En ocasiones también el exponente de r_{ij} en el término repulsivo en la Ec. 2.4 se considera como un parámetro ajustable que puede ser variado para reproducir los datos experimentales [34, 35].

- **ENLACES DE HIDRÓGENO (HB):** las contribuciones de los enlaces de hidrógeno han sido representadas de varias maneras, las funciones del potencial son usualmente designadas para reproducir la geometría preferida de los HB. Los tres átomos que contribuyen a este enlace deben estar alineados colinealmente con los átomos pesados en extremos separados por las distancias ($\approx 2.9\text{\AA}$) que son considerablemente más cortas que los contactos de equilibrio normales de van der Waals ($\approx 3.2\text{\AA}$ para N...O y N...N).

En la ausencia de los HB el potencial que describe estos átomos es estimado por la expresión ordinaria de van der Waals. Cuando los HB están presentes, el potencial en algunos casos es modificado agregándole una función angular $f(\gamma)$, el ángulo γ representa la orientación ideal del enlace de hidrógeno [35, 36, 37, 38].

$$E_{ij}^{hb}(r_{ij}) = -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \left[-\frac{A_{ij}^0}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}^0}{r_{ij}^{12}} \right] f(\gamma), \quad (2.9)$$

En la orientación ideal del HB, a $f(\gamma)$ se le asigna el valor unitario y los parámetros A_{ij}^0 y B_{ij}^0 son elegidos de tal manera que se genera la función de potencial para los átomos i y j que dá las distancias deseadas en el equilibrio energético. Cerca de los valores de γ que impiden los enlaces de hidrógeno, $f(\gamma)$ es forzada a tender a cero.

La aproximación estrecha del donador y aceptor en un HB es favorecido por las interacciones electrostáticas fuertes que ocurren cuando dos grupos son apropiadamente alineados. Las interacciones electrostáticas en estos casos son de dos a cuatro veces más grandes que los valores en las interacciones de vdW ordinarias, ya que la constante dieléctrica es puesta igual a uno. Para compensar la predominancia atractiva de las interacciones electrostáticas, el potencial de HB tiene que ser ajustado incrementando los factores repulsivos de escala A_{ij}^0 en el potencial de Lennard-Jones. En muchos casos el ajuste necesario se logra cambiando el exponente de r_{ij} , dentro de los parámetros también se está considerando implícitamente la dependencia del ángulo en un enlace de hidrógeno.

La función $E_{ij}^{hb}(r_{ij})$ es utilizada en vez de $E_{ij}^{vdW}(r_{ij})$ para cada par de átomos capaces de formar enlaces de hidrógeno entre ellos. La acumulación de la energía no-enlazante es por lo tanto obtenida de forma normal por la suma sobre los pares de átomos. Una doble cuenta de las contribuciones de vdW es convenientemente evitado. Las contribuciones electrostáticas en las interacciones HB en esta aproximación son representadas por el término usual de Coulomb.

En la actualidad existen un gran número de Campos de Fuerza diferentes que se utilizan para el estudio de diferentes sistemas de moléculas. Cada uno contiene su conjunto de parámetros cuyos valores han sido elegidos bajo diferentes criterios y siguen sus propias reglas para realizar los cálculos de las energías. Estos Campos de Fuerza no siempre han sido los mismos, se han ido modificando a través del tiempo con el objetivo de obtener mejores resultados.

Durante este trabajo se realiza un conjunto de cálculos para interacciones entre las bases de los ácidos nucleicos con tres Campos de Fuerza diferentes. Ésto con el objetivo de comparar los resultados y observar que criterios son los que dan una descripción más correcta de éstas interacciones y para que sean tomados en cuenta para realizar mejoras en los Campos de Fuerza.

Como las subunidades de los ácidos nucleicos estudiados en este trabajo son consideradas como sistemas rígidos y planos, las contribuciones de los primeros tres términos de la Ec. 2.1 pueden ser despreciadas (contribución aproximada de 0,5 kcal/mol). De este modo, sólo se trabaja con el término de energía correspondiente a interacciones de átomos no enlazados con el programa diseñado para hacer cálculos con el Campo de Fuerza Poltev. Sin embargo, para estar más seguros de los resultados, también se realizaron cálculos con el programa AMBER 9 [39], creado para el Campo de Fuerza del mismo nombre y con el Campo de Fuerza CHARMM mediante el programa NAMD [40]. Estos dos últimos programas si realizan el cálculo de todos los demás términos de energía de la Ec. 2.1, pero es posible obtener de ella la energía correspondiente a E_{aa} . Además, AMBER 9 permite hacer cálculos de las derivadas segundas de las funciones de los potenciales que permiten asegurarse de que la posición y su energía correspondiente, encontrada para cada sistema de moléculas es un mínimo real. Los Campos de Fuerza utilizados y los programas con que fueron realizados los cálculos se describen en los siguientes apartados.

2.1.1. Campo de Fuerza AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)

Este Campo de Fuerza se utiliza, como se ya mencionó anteriormente, en el software del mismo nombre AMBER, un paquete de simulación de dinámica molecular para realizar cálculos con proteínas y ácidos nucleicos. Originalmente fue desarrollado por el grupo del Dr. Peter Kollman de la Universidad de California, San Francisco y es mantenido por una colaboración entre David Case en The Scripps Research Institute, Tom Cheatham en The University of Utah, Tom Darden en NIEHS, Ken Merz en Florida, Carlos Simmerling en Stony Brook University, Ray Luo en UC Irvine y Junmei en Encysive.

El Campo de Fuerza AMBER ha pasado por varias modificaciones desde su creación. Sin embargo, para los fines de este trabajo y por el tipo de moléculas que se estudian, el conjunto de parámetros más apropiados corresponde a los propuestos en el año de 1995 [41], presentados como un refinamiento de los parámetros propuestos en 1984 [42], cuando apareció la versión de potenciales AMBER llamada "La segunda generación de campos de fuerza". Para ésta, la elección de los parámetros correspondientes a las interacciones entre átomos se llevó a cabo de la siguiente manera:

- Las cargas se obtuvieron de cálculos con Métodos de Mecánica Cuántica (MC) y fueron ajustadas para reproducir campos eléctricos alrededor de moléculas, obtenidos con métodos *ab-initio*. Este campo de fuerzas utiliza dos tipos de cargas: RESP (Restricted Electrostatic Surface Potencial) y BCC (Bond Charge Corrección).

Para obtener los valores de las cargas RESP [43, 44] primero se hace una optimización geométrica de la molécula con métodos de MC (HF/6-31g*) y luego a ésta se le hace un ajuste

de las cargas para reproducir sus campos eléctricos, tomando en cuenta la distribución de sus orbitales eléctricos, tal y como lo hace el método ESP (Electrostatic Potencial), pero con una restricción a las cargas inestables a magnitudes pequeñas para corregir inestabilidades producidas durante el procedimiento descrito. Las cargas BCC [45] provienen de dos términos: el primero que realiza un cálculo rápido de precargas, no muy adecuado para cálculos con simulación en fase condensada, y hace un promedio de las cargas atómicas de acuerdo a la simetría de los enlaces, con lo que se corrige este valor. El segundo término, es otra corrección que modifica las cargas atómicas para reproducir resultados obtenidos con ESP (HF/6-31G).

- Los parámetros E_{ij} y R_{ij} fueron ajustados empíricamente para reproducir datos experimentales de cristales (densidades y entalpías).

Esta versión del campo sólo toma el tipo 6-12 del Potencial de Lennard-Jones, sin hacer diferencia para los átomos con enlace de hidrógeno en el cálculo de las fuerzas atractivas, como lo hacen otros campos. Los valores de la versión de 1995 de los parámetros E_{ij} y R_{ij} , de los que se hace uso en este trabajo, se presentan en la tabla 2.2. La descripción de cómo se realizan los cálculos con el paquete de AMBER [46, 47] se describe a continuación:

1. Se crea un archivo con extensión *.pdb que contenga los átomos de las moléculas a estudiar y sus coordenadas, para que el programa pueda identificar de qué átomos se trata, estos también deben estar etiquetados con un número, que en este caso corresponden a la convención internacional que se presenta en la fig. 2.3.

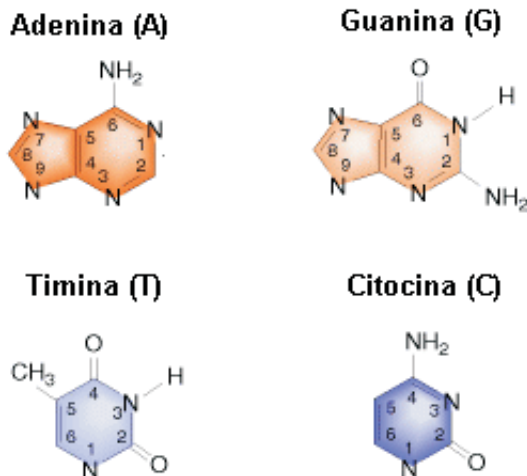


Figura 2.3: Numeración para los átomos de las bases de los ácidos nucleicos, según la convención internacional.

2. Dentro del programa se utiliza la aplicación **antechamber**, que reconoce los átomos numerados de las moléculas y se encarga de crear un archivo con extensión prepc (*.prepc) que contiene las cargas correspondientes a los átomos, su tipo de átomo y sus coordenadas.
3. Se utiliza la aplicación **parmchk** que reconoce el archivo anterior y crea otro con extensión *.frcmod, el cual contiene los valores de algunos parámetros de los átomos, tales como su masa, longitudes de enlace, ángulos de valencia, de torsión, etc.

4. Se visualizan las moléculas con ayuda de los dos archivos anteriores y se crean por separado dos archivos con extensiones *.tipo y *.coor, que contienen los tipos y coordenadas de los átomos respectivamente.
5. Con ayuda de la aplicación **sander**, se le indica al programa que realice los cálculos de las energías en varias posiciones hasta que encuentre la óptima. Los valores de las energías calculadas en cada paso se muestran en un archivo de salida de extensión *.out y las coordenadas finales, correspondientes al mínimo, quedan contenidas en un archivo de extensión *.outcoor.
6. Se crea un archivo *.pdb con las coordenadas finales para poder visualizar la molécula y ver sus características geométricas.
7. Con ayuda del comando **nmode** se realiza el cálculo de las segundas derivadas de las funciones de potencial y como resultado se obtienen las coordenadas de las posiciones de las bases en el mínimo real. Si esta posición corresponde a la obtenida en el paso 5, esto asegura que se ha obtenido un mínimo real.

2.1.2. Campo de Fuerza CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics)

Este Campo de Fuerza es desarrollado por una red global que trabaja con el Dr. Martin Karplus y su grupo en la universidad de Harvard. Su función de potencial contiene dos términos adicionales a los expuestos en la Ec. 2.2. El primero es el término Urey-Bradley, que es un potencial armónico entre los átomos terminales (1, 3), que definen un ángulo de valencia, con lo que se proporcionan pequeñas mejoras a la representación de los modos vibracionales de los compuestos de los modelos moleculares. El otro término se conoce como CMAP ("*correctionmap*") y es un término cruzado entre dos ángulos diedros adyacentes. Estos dos términos sólo son utilizados para proteínas.

También es un Campo de Fuerza formulado para hacer cálculos con moléculas orgánicas, tales como proteínas y ácidos nucleicos. Al igual que AMBER, existe un paquete (de nombre NAMD 2.10) para realizar simulaciones de dinámica molecular con él. CHARMM fue de los pioneros en la simulación biomolecular y desde su creación ha pasado por varias modificaciones con el objetivo de obtener mejores resultados.

Una de las modificaciones más importantes se hizo en 1992 en CHARMM22, donde por primera vez todos los átomos fueron tratados explícitamente, inclusive los átomos de hidrógeno, que en principio no eran tratados como partículas, y se incluyeron los primeros parámetros para ácidos nucleicos [48]. La atención a iones comunes al hidrógeno continuó y la siguiente modificación relevante se dio en el 2000 en CHARMM27, donde se optimizó el conjunto de parámetros de los ácidos nucleicos [49, 50] y se consideró un notable número de iones. La versión más actualizada para trabajar con ácidos nucleicos, y que es la que se emplea en este trabajo, se encuentra en CHARMM36 [51] en la cual se realizó una nueva optimización de algunos parámetros que en CHARMM27 no daban buenos resultados.

Los criterios de elección y obtención de los parámetros para las bases nitrogenadas de CHARMM se presentan a continuación:

- Las cargas efectivas fueron ajustadas iterativamente para reproducir mínimos de energía potencial de interacción y geometrías de varios modelos compuestos obtenidos con Métodos de Mecánica Cuántica, $HF/6-31G^*$.

- Los parámetros E_{ij} y R_{ij} fueron optimizados para reproducir geometrías, espectros de vibración y energías potenciales conformacionales que concuerdan con resultados experimentales, usando una aproximación iterativa para minimizar las diferencias con la base de datos. La base de datos para la energía potencial de interacción contiene interacciones de enlace de H de pares W-C y Hoosteen, momentos dipolares, interacciones de apilamiento y cálculos de moléculas pequeñas en cristales.

Los valores de los parámetros E_{ij} y R_{ij} que CHARMM utiliza para el término 6-12 del potencial Lennard-Jones, también se presentan en la tabla 2.2. La descripción de cómo se realizan los cálculos con el paquete de NAMD 2.10 se presenta a continuación:

- Para crear el archivo de coordenadas iniciales que pueda ser leído por NAMD se necesita del apoyo de otro programa: VMD 1.9.1 [52]. Este programa no reconoce a las bases nitrogenadas, pero si a sus correspondientes nucleótidos, de los cuales mediante "patches" se pueden obtener la bases. El archivo de entrada también es un *.pdb que debe contener las coordenadas de los átomos y su tipo de átomo, en este caso para las bases también se utiliza la numeración presentada en la fig. 2.3 y para el resto de la molécula la numeración se presenta en la fig. 2.4. El procedimiento para hacer un cálculo de minimización de energía para un par de bases nitrogenadas se presenta a continuación:

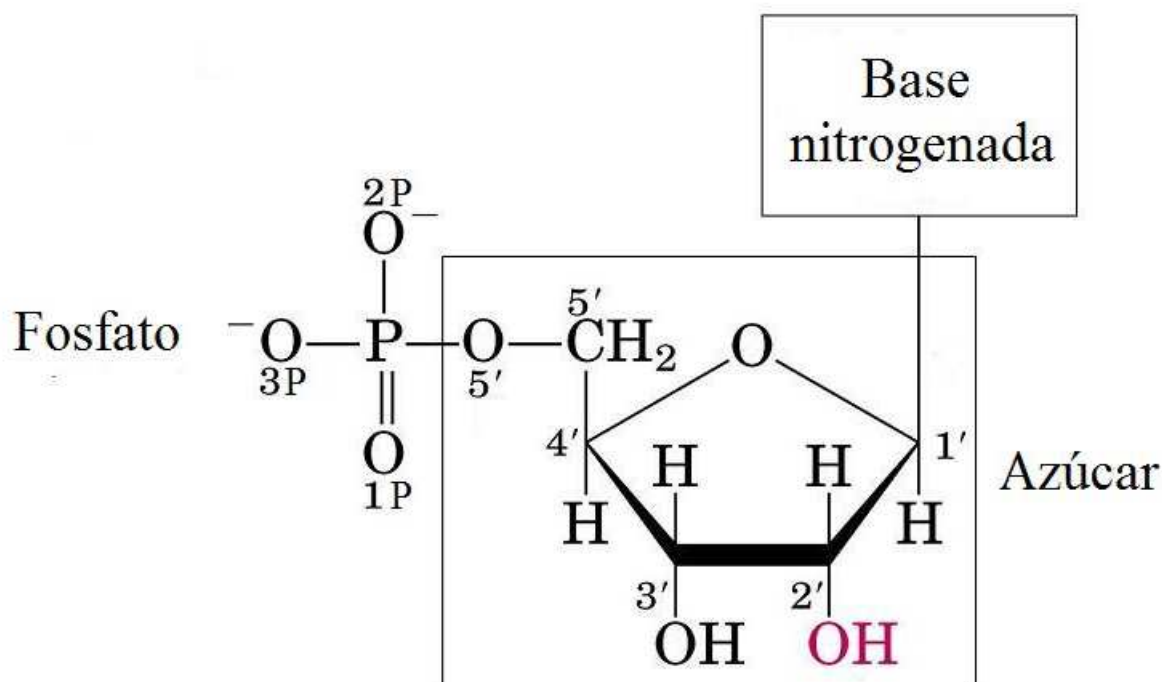


Figura 2.4: Numeración para los átomos correspondientes al azúcar y al grupo fosfato de los nucleótidos para ser reconocidos por VMD.

- El archivo inicial *.pdb se abre en VMD y en el menú se seleccionan las opciones **Extension - Modeling - Automatic PSF Builder** y con esto se abrirá la ventana Auto PSF, desde donde se creará un archivo *.psf que contendrá los parámetros de los átomos de las moléculas, tales como sus cargas, masa, átomos que forman enlaces, ángulos de valencia y de torsión.

3. En la ventana Auto PSF se van a seleccionar primero los archivos que contienen la Topología de CHARMM36 que son: *top_all36_na.rtf* y *toppar_all36_na_model.str*. Este par de archivos se deben cargar desde la carpeta donde se encuentran contenidos. Ya que se tengan los archivos se da clic en el botón **Load input files**.
4. En el paso 2, se selecciona el tipo de molécula con la que se va a trabajar, en este caso, *Nucleic Acid* y se da clic en el botón **Guess and split chain using current selections**, con lo que se cargarán las moléculas de nuestro archivo inicial. Si hay alguna falta en los datos de este archivo inicial, el programa los corregirá y guardará el archivo corregido como temporal. En este caso se debe regresar a la ventana inicial y cargar este nuevo archivo para poder continuar. Ya que está cargado se vuelve a dar clic en el botón **Guess and split chain using current selections** y en la ventana del paso 3 aparecerán los datos de las moléculas.
5. Si el programa reconoce las moléculas por separado se puede pasar al siguiente paso, de lo contrario se deben corregir manualmente con los botones *Add a new chain*, *Edit chain* y *Delete chain*. Cada molécula debe contener una etiqueta y el número de átomos en ésta. En los recuadros de los *patches* para las cadenas sólo se escribe *none* y en el tipo de cadena se selecciona *other*, para que el programa no agregue nada a nuestro archivo. Por último, en este paso, se da clic en el botón **Create chain**.
6. En el paso 5 es donde se puede indicar que sólo queremos el archivo *.psf para las bases nitrogenadas y para eso da clic en *Add patch* y ahí se introduce el patch según la base que se trabaje (PURA, PURG, PYRT y PYRC, y si las bases son metiladas 9MA, 9MG, 1MT y 1MC, para adenina, guanina, timina o citosina, respectivamente), seguido de la etiqueta correspondiente a esa molécula y el número que indica el lugar que ocupa en el archivo *.pdb. Finalmente, se da clic en el botón **Apply patches and finish PSF/PDB** y así se obtendrán los archivos *.pdb y *.psf necesarios para realizar el cálculo.
7. Los archivos *.pdb y *.psf se deben colocar en la carpeta del programa NAMD, donde también debe estar el archivo *par_all36_na.prm*, que contiene los parámetros de CHARMM36 necesarios para llevar a cabo el cálculo, y el archivo *.conf en el que se hace la descripción del trabajo que queremos obtener de NAMD, este archivo viene contenido en el paquete del programa.
8. Ya con los archivos completos, se procede a hacer el cálculo. Se abre una terminal desde la que nos ubicamos en la carpeta de NAMD. En seguida, se escribe la línea: *./namd2minimize.conf > minimize.log*, para indicar que se realice el cálculo, y se oprime enter. Al finalizar el cálculo se obtendrán los archivos *.log con los valores de energía de cada paso para llegar a la minimización y el valor final del mínimo encontrado, así como un archivo con las coordenadas finales con el nombre output.coor.

2.1.3. Campo de Fuerza POLTEV

Este campo de fuerzas fue introducido en 1967 [53] y en esta versión el término atractivo de las contribuciones de vdW tenía forma exponencial. Posteriormente, en 1979 este término fue cambiado por el término de Lennard-Jones: r^{-6} [54], y en 1984 se le introdujo el miembro r^{-10} para describir las interacciones entre átomos que forman enlaces de hidrógeno [55]. Desde entonces, el

Tabla 2.1: Tipos de átomos para el Campo de Fuerza Poltev [56] .

TIPO DE ÁTOMO	DESCRIPCIÓN
H1	Hidrógeno en grupo metil CH_3
H2	Hidrógeno enlazado a carbono de anillo aromático
H3	Hidrógeno capaz de hacer enlace de hidrógeno con N3 u O1
C1	Carbono del grupo CH_3
C2	Carbono en anillo aromático
N1	Nitrógeno en grupo amino NH_2
N2	Nitrógeno en anillo aromático con tres enlaces sencillos
N3	Nitrógeno en anillo aromático con enlace doble
O2	Oxígeno con enlace doble

potencial correspondiente a este Campo de Fuerza tiene la forma actual:

$$E(r_{ij}) = K \frac{q_i q_j}{r_{ij}} - \frac{A_{ij}^{(10)}}{r_{ij}^{10}} + \frac{B_{ij}^{(10)}}{r_{ij}^{12}}, \quad (2.10)$$

$$E(r_{ij}) = K \frac{q_i q_j}{r_{ij}} - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}}, \quad (2.11)$$

Donde la Ec. 2.10 es utilizada para átomos con enlace de hidrógeno y la Ec. 2.11 para el resto de las interacciones. Los criterios para elegir los valores de sus parámetros son los siguientes:

- Las cargas efectivas de los átomos se obtuvieron de valores de momentos dipolares de moléculas obtenidos de cálculos con métodos semi-empíricos de Mecánica Cuántica y fueron ajustados para reproducir momentos dipolares experimentales de series de moléculas relacionadas con los ácidos nucleicos [56].
- Los parámetros E_{ij} y R_{ij} se ajustaron de cálculos de interacciones de moléculas orgánicas que contienen átomos que forman las bases y de resultados experimentales de cristales.

Los valores más actuales de los parámetros E_{ij} y R_{ij} , que son los que se utilizan en este trabajo, se presentan en la tabla 2.2. La descripción para realizar los cálculos con el Campo de Fuerzas Poltev se presenta a continuación:

1. Se crea un archivo con extensión *.mol que contenga los átomos de las moléculas y sus coordenadas. Estos también deben ir etiquetados con el tipo de átomo, según el Campo de Fuerza Poltev, que se presenta en la tabla 2.1.
2. Dentro del programa, mediante la aplicación **coq.bat** se reconocen los átomos por su numeración y se crea un archivo **coq.med** que contiene a los átomos, sus coordenadas y sus respectivas cargas efectivas correspondientes al Campo Poltev. Para realizar cálculos con algún otro campo es necesario eliminar estas cargas y colocar las correspondientes a este campo.
3. Dentro del archivo de nombre **BS3.dat** se indica el número de átomos de cada molécula y como se desea que se realice la minimización. Este archivo debe contener, además, los parámetros del Campo utilizado.

4. Con la aplicación **kaspar4c** se realizan los cálculos para la minimización, en forma similar a sander de AMBER.
5. Se obtienen dos archivos de salida: **reskas3.dat** y **acoor3.mol**. En el primero se pueden observar las energías obtenidas en cada paso, hasta llegar a la mínima y el segundo contiene las coordenadas de la molécula minimizada.

Tabla 2.2: Valores de parámetros E y R correspondientes a tres Campos de Fuerza: AMBER (versión 1995) [41]), DP y CHARMM36 [51], para átomos que conforman los ácidos nucleicos. La energía E_{ij} viene dada en kcal/mol y el radio de van der Waals R_{ij} en Angstroms Å.

ATOMO	R_{ij} (Å)			E_{ij} (kcal/mol)		
	AMBER 95	DP	CHARMM36	AMBER 95	DP	CHARMM36
H (CH_3)	1.487	1.35	1.32	0.0157	0.0517	0.022
H (C-H anillo)	1.409	1.35	1.3582	0.015	0.0517	0.03
H (enlace H)	0.6	1.32	0.2245	0.0157	0.0518	0.046
C (CH_3)	1.908	2	2.04	0.1094	0.0305	0.078
C (C-H anillo)	1.908	1.95	1.9	0.086	0.0568	0.09
N (amino)	1.824	1.9	1.85	0.17	0.0466	0.2
N (anillo)	1.824	1.88	1.85	0.17	0.0708	0.2
N (enlace H)	1.824	1.85	1.85	0.17	0.1073	0.2
O (enlace doble)	1.6612	1.63	1.7	0.21	0.1667	0.12

Algunos de los métodos experimentales que son utilizados para obtener los parámetros para los diferentes Campos de Fuerza son: espectroscopia vibracional, difracción de rayos X, resonancia magnética nuclear (RMN), difracción de electrones, espectroscopia de microondas, entre otros [57]. El ajuste de los parámetros se realiza tomando en cuenta que cada átomo de una molécula pertenece a algunos de los tipos de átomos posibles, lo cual depende del número atómico y del entorno molecular, por ejemplo, algunos tipos de átomos comúnmente utilizados en campos de fuerzas para compuestos orgánicos son carbonos sp^3 (saturados), carbonos sp^2 (enlace doble), carbonos sp (enlace triple), carbonos del grupo carbonil C = O, carbonos aromáticos (por ejemplo, átomo de carbono que pertenecen a anillos de carbono y el carbono C5 de la timina), carbonos unidos a H, hidrógenos unidos a O, hidrógenos unidos a N, etc. De esta forma, cada campo de fuerzas también contiene sus propios tipos de átomos, los cuales dependen de las decisiones de sus constructores, como sucede con sus parámetros y demás constantes.

La energía calculada y minimizada, con los tres Campos de Fuerza, se obtiene como una función de las variables que describen la posición mutua de las bases, rotaciones de los grupos metilo alrededor de los enlaces que los conectan al anillo, y rotaciones alrededor de enlaces simples en residuos de aminoácidos. Técnicas estándar de gradiente conjugado y Hessiano [58] son empleados para desarrollar la minimización de la energía.

Un análisis y comparación más completo de las cargas que cada Campo de Fuerza utiliza se presenta en el siguiente apartado.

2.1.4. Momentos Dipolares

En la fig. 2.5 se presentan los valores de las cargas de los átomos contenidos en las bases de los ácidos nucleicos. Como se puede observar, se tienen conjuntos de cuatro cargas diferentes, correspondientes a los campos de fuerzas DP, AMBER (BCC y RESP) y CHARMM. Es evidente que hay algunos átomos para los cuales los valores son bastantes cercanos entre sí, como sucede

con C8 de adenina o N7 de guanina, pero en la mayoría de los casos, los valores no son tan uniformes. En el caso de las cargas RESP y BCC, los valores son más parecidos entre ellos y más grandes que los correspondientes a DP en la mayoría de los casos, sobre todo para RESP. Por otra parte, CHARMM contiene valores que en la mayoría son más grandes que los de DP y menores a AMBER BCC y RESP, sin embargo, existen átomos, como N1 de timina o N7 de adenina, donde los valores de CHARMM son notablemente más grandes que las cargas de AMBER. Estas diferencias se deben a que, como se puede ver en las secciones anteriores, cada campo de fuerza ocupa sus propios criterios para asignar el valor de las cargas a los átomos, así como para los demás parámetros.

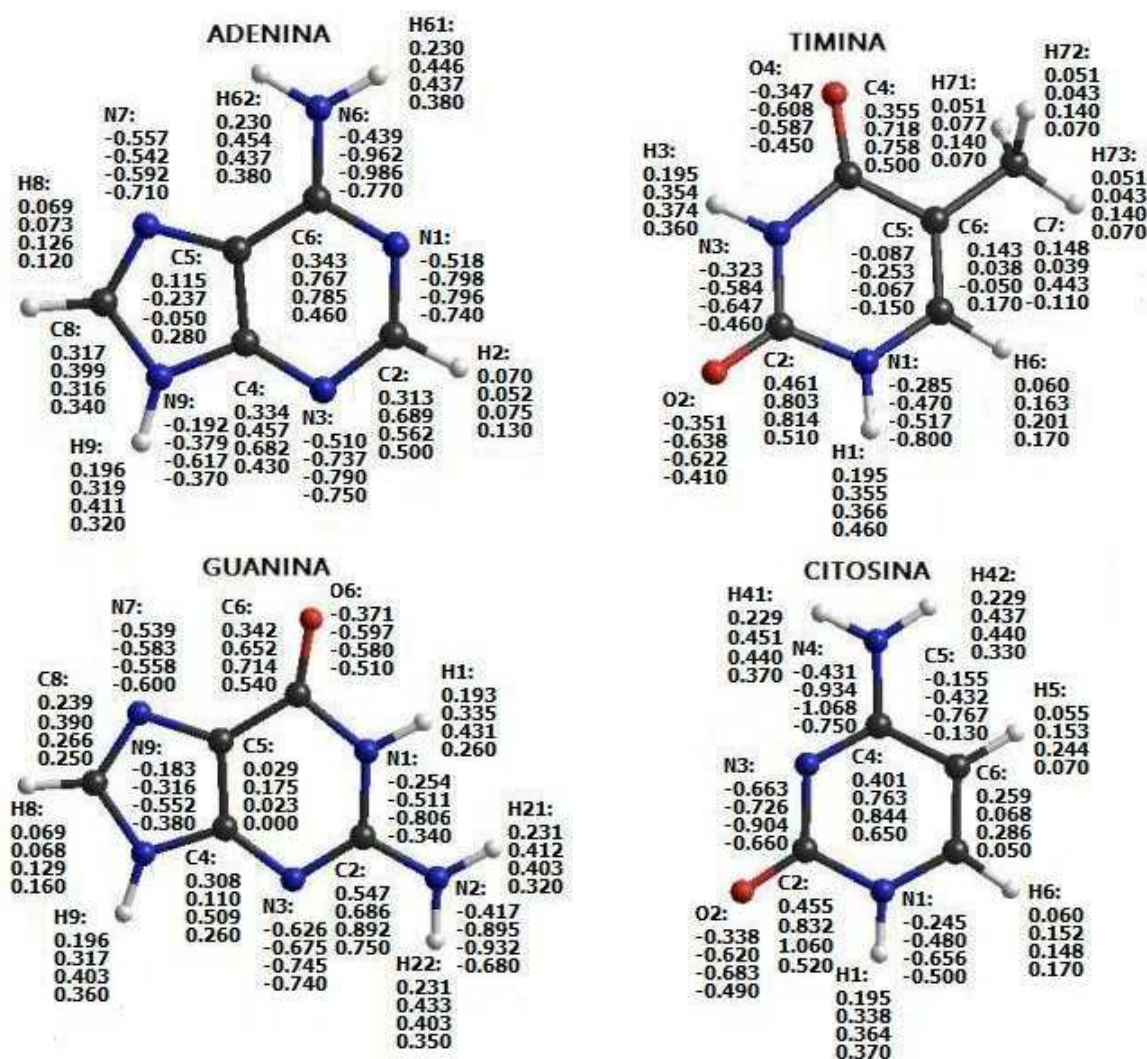


Figura 2.5: Cargas efectivas asignadas a los átomos de las bases de los ácidos nucleicos por los campos de fuerza. De arriba hacia abajo, se presentan los valores de las cargas utilizadas por DP, AMBER BCC, AMBER REP y CHARMM. Las cargas están medidas en fracciones de la carga del electrón.

En un trabajo presentado anteriormente [7], el análisis y la comparación de este conjunto de valores de cargas se llevó a cabo mediante el cálculo de los momentos dipolares de las moléculas.

Estos resultados se presentan nuevamente pues su consideración es importante para el análisis de los resultados de este trabajo.

Los valores absolutos de los momentos dipolares (calculados en Debyes) se presentan en la tabla 2.3 y sus direcciones (calculadas en grados) se pueden ver en la tabla 2.4. Los valores de los ángulos fueron medidos respecto a los enlaces formados por los átomos C5-C4 de la adenina y la guanina (formando el vértice con el átomo N1 de las bases y el polo positivo de los momentos dipolares), y C2-N1 de la timina y la citosina (formando el vértice con el átomo C4 de las bases y el polo positivo de los momentos dipolares). Estos se pueden observar en la fig. 2.6.

Tabla 2.3: Valores absolutos de los momentos dipolares de las bases de los ácidos nucleicos, calculados en Debyes.

BASES	DP	AMBER BCC	AMBER RESP	CHARMM
ADENINA	2.9	2.1	2.6	3.1
TIMINA	3.6	5.4	4.8	4.5
GUANINA	6.6	6.2	6.9	7.6
CITOSINA	6.9	7.1	7.3	7.8

NOTA: Campos de fuerza: Poltev DP, AMBER BCC (cálculo con cargas BCC), AMBER RESP (cálculos con cargas RESP) y CHARMM.

Como se observa en la tabla 2.3, las magnitudes de los momentos dipolares para adenina varían de 2.1D (BCC) a 2.9D (DP), las dos distribuciones de cargas de AMBER (BCC y RESP) presentan los valores más pequeños. El valor experimental de $2.75 \pm 0.3D$ [4] se reproduce mejor con DP (2.9D) y AMBER RESP (2.6D). Para timina el valor experimental es de $3.9 \pm 0.4D$ [4] y también se reproduce de mejor manera con DP (3.6D), seguido por CHARMM (4.5D). Las variaciones dentro de los valores calculados son más grandes para las bases: timina (entre 5.4D para BCC y 3.6D para DP), guanina (entre 6.2D para AMBER BCC y 7.6D para CHARMM) y citosina (entre 6.9D para DP y 7.8D para CHARMM).

Sin embargo, de manera general, se observa que las magnitudes de los momentos dipolares, calculados con las cargas que cada campo de fuerza utilizada para cada base, son cercanos entre sí y a los resultados experimentales. Lo mismo ocurre con su dirección, en la que a pesar de existir desviaciones, como lo muestra la tabla 2.4 y la fig. 2.6, también muestran características similares, como el hecho de que los polos negativos y positivos, obtenidos con cada CF y para cada base, estén orientados hacia el mismo grupo de átomos.

Tabla 2.4: Valores de los ángulos (en grados) de las direcciones de los momentos dipolares de las bases de los ácidos nucleicos.

BASES	DP	AMBER BCC	AMBER RESP	CHARMM
ADENINA	83	97	98	88
TIMINA	23	11	11	2
GUANINA	31	18	18	27
CITOSINA	34	52	42	44

NOTA: Los ángulos fueron medidos respecto de los enlaces: C5-C4 para la adenina y la guanina, y C2-N1 para la timina y la citosina.

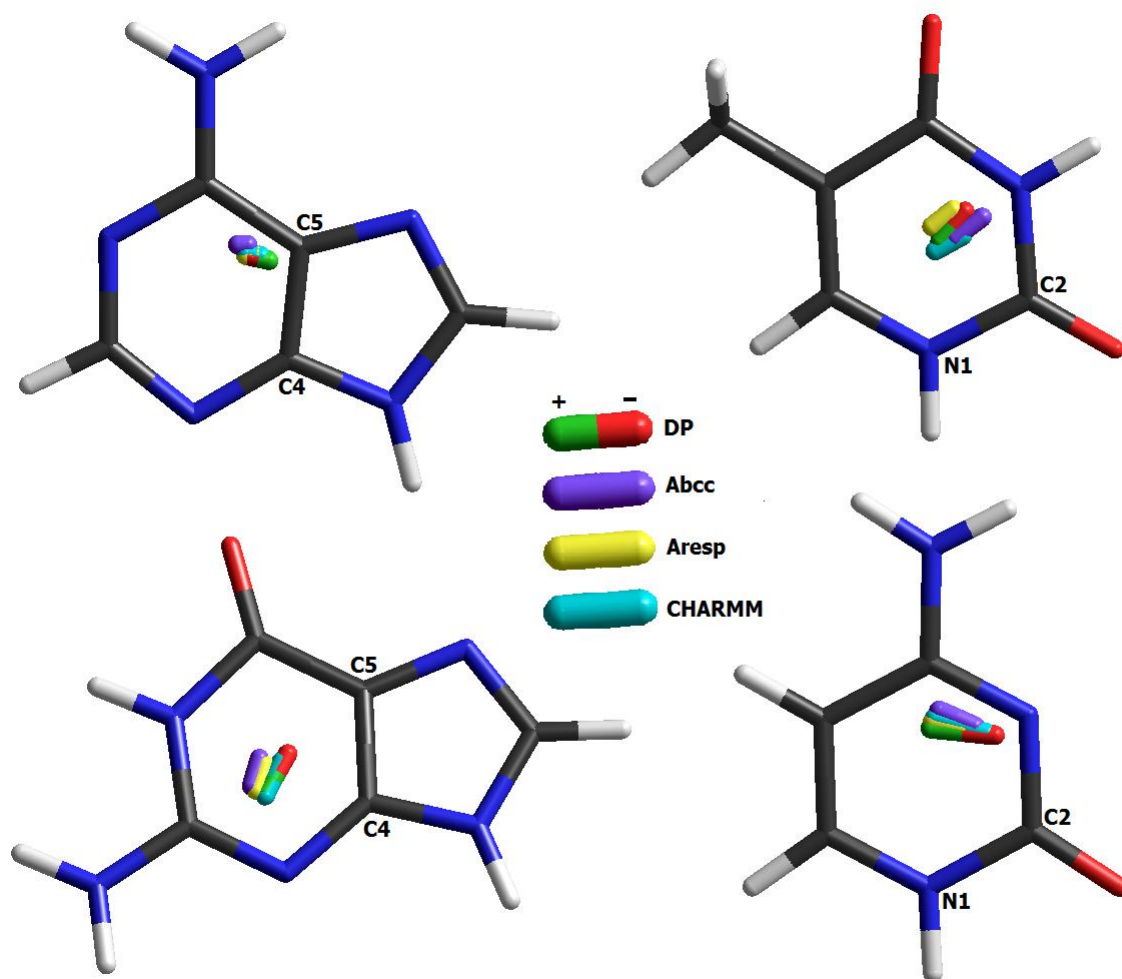


Figura 2.6: Representación gráfica de los momentos dipolares de las bases de los ácidos nucleicos correspondientes a los diferentes campos de fuerza utilizados: DP, AMBER (BCC y RESP) y CHARMM. La orientación de los polos negativos está representada con el color rojo en el indicador del momento dipolar para DP. Los momentos dipolares de los demás CF se encuentran orientados hacia el mismo grupo de átomos que DP.

2.2. Mecánica Cuántica

El Método de Mecánica Cuántica se basa principalmente en resolver la ecuación de Schrödinger. Debido a que ésta sólo puede ser resuelta exactamente para el problema de dos cuerpos, como en el caso del átomo de hidrógeno, donde sólo interactúan el núcleo y un electrón, han surgido algunos métodos para trabajar con problemas más complejos como lo son los sistemas de moléculas orgánicas como los que nosotros estudiamos.

Los métodos más conocidos y utilizados son los llamados métodos *ab initio* (de primeros principios), los cuales se derivan directamente de principios teóricos, sin incluir parámetros empíricos en sus ecuaciones, es decir, sin tomar en cuenta datos experimentales. Las aproximaciones usadas en este caso por lo regular son matemáticas, pues buscan usar una forma más simple de las funciones utilizadas u obtener las soluciones aproximadas de ecuaciones diferenciales complicadas.

En los métodos de *ab initio* la estructura electrónica de la molécula se determina al resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para cada átomo o partícula:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi, \quad (2.12)$$

Donde $\hat{H}$ es el Hamiltoniano del sistema, operador correspondiente a la observable energía (cinética y potencial). Ésto es, que representa la energía total del sistema (formalmente es definido como un operador auto adjunto que actúa sobre un dominio denso en el espacio de Hilbert del sistema), E es el valor propio de $\hat{H}$ y Ψ es la función de onda que nos habla del comportamiento del sistema y la cual será tratada más adelante.

En general, para simplificar los cálculos realizados con estos métodos, se utiliza como primera aproximación la representación de Born-Oppenheimer [59]. Misma que permite la separación de los movimientos de los electrones y los núcleos, y que considera la geometría de las moléculas como un parámetro adiabático. Es decir, que se da mediante cambios infinitamente lentos en el Hamiltoniano del sistema.

A pesar de que estas consideraciones simplifican la Ec. 2.12, no son suficientes y es necesario hacer algunas otras aproximaciones. Una de ellas es considerar que los orbitales moleculares pueden ser aproximados como una combinación lineal de los orbitales atómicos. Ésto es, que el conjunto base sea construido como una combinación lineal de los orbitales atómicos (LCAO-Linear Combination of Atomic Orbitals)[60].

Luego de aplicar estas dos simplificaciones se hace necesario adoptar algún otro método que permita resolver las ecuaciones que se han obtenido. El método más común de los cálculos con el método *ab initio* de la estructura electrónica es el de Hartree-Fock (HF) [28], que es un método iterativo. En ellos la repulsión electrón-electrón (efecto de correlación) no se toma en cuenta directamente, sino que sólo se incluye su efecto como un promedio de todas las interacciones.

El primer paso en este método es la elección de un conjunto de orbitales iniciales aproximados que representen el movimiento de los electrones. En general, para los cálculos de un átomo, estos orbitales o funciones de onda de sus electrones son típicamente los orbitales del átomo de hidrógeno, pero para cálculos de moléculas las funciones aproximadas iniciales de un electrón son una combinación lineal de los orbitales atómicos, que debido a su naturaleza fermiónica, deben ser anti-simétricos. Lo que se logra mediante el determinante de Slater [61, 62], el cual se define

para un sistema de N electrones de la siguiente manera, Ec. 2.13:

$$\Psi(\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(x_1) & \phi_2(x_1) & \dots & \phi_N(x_1) \\ \phi_1(x_2) & \phi_2(x_2) & \dots & \phi_N(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(x_N) & \phi_2(x_N) & \dots & \phi_N(x_N) \end{vmatrix}, \quad (2.13)$$

Donde $\Psi(\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n)$ es la función de onda molecular, ϕ_i son las funciones de onda de cada electrón en la molécula y son conocidas como espín-orbital, x_i indica la posición y el espín del orbital y el coeficiente con la raíz es un factor de normalización. Esta función de onda es asimétrica y no hace distinciones entre electrones. Además, se hace cero si dos funciones o dos electrones son iguales, lo que equivale a satisfacer el principio de exclusión de Pauli.

Sobre estas bases, se construye entonces un nuevo operador Hamiltoniano, llamado operador Fock. Para el cual sus primeros términos son la suma de la energía cinética para cada electrón, la energía de repulsión entre núcleos y una suma de los términos coulombianos de atracción electrón-núcleo. Mientras que el último término modela la repulsión coulombiana entre cada uno de los electrones de la suma. La suma se compone de una energía de repulsión neta para cada electrón en el sistema, la cual se calcula tratando a todos los demás electrones de la molécula como una distribución suave de la carga negativa.

El operador de Fock que se construye con la descripción de arriba, después se usa como el nuevo Hamiltoniano en la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo. Su solución lleva a un nuevo conjunto de orbitales aproximados para cada electrón, con los cuales se vuelve a construir otro operador de Fock y se sigue el ciclo hasta obtener una solución para la cual el cambio en la energía sea mínimo.

En el proceso se calcula un conjunto de orbitales llamados auto-consistentes de un electrón. La función de onda electrónica de HF es igual al determinante de Slater de estas funciones de onda de un electrón aproximadas. El operador de Fock para un electrón se muestra en la Ec. 2.14.

$$\hat{F} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\vec{r}_{i\alpha}|} + \sum_{j=1}^n [2\vec{J}_j(i) - \vec{K}_j(i)], \quad (2.14)$$

Donde los primeros dos términos corresponden al Hamiltoniano del electrón i -ésimo que interacciona con los núcleos, $\hat{J}$ es el operador Colombiano que define la energía de repulsión electrón-electrón que se debe al electrón j -ésimo y $\hat{K}$ es el operador de intercambio que define la energía del intercambio electrónico. Estos dos últimos términos corresponden a un par de integrales que nos dan el promedio de los dos efectos mencionados.

De este modo, las ecuaciones a resolver son de la forma:

$$\hat{F}\phi_i = E'\phi_i, \quad (2.15)$$

Donde ϕ_i es un conjunto de funciones de onda de un electrón, llamado los Orbitales Moleculares de Hartree-Fock. Estos orbitales o funciones de onda, en un principio tenían la forma de la Ec. 2.16:

$$s(r) = Ar^l e^{-\alpha|\vec{r}-\vec{a}|}, \quad (2.16)$$

Tomada de las funciones para el átomo de hidrógeno. Estos orbitales son conocidos como Orbitales de Slater [63]. Sin embargo, con el tiempo se descubrió que estos orbitales pueden ser

escritos como combinaciones lineales de funciones Gaussianas [6], que en un espacio cartesiano son de la forma Ec. 2.17:

$$g(x,y,z) = N_c x^l y^m z^n e^{-\alpha r^2}, \quad (2.17)$$

Donde l, m, n son enteros positivos, $r^2 = x^2 + y^2 + z^2$ y N_c es una constante de normalización que puede ser calculada. Estas funciones son llamadas Orbitales Gaussianos y son usados debido a que facilitan los cálculos de las integrales involucradas en la Ec. 2.14 y por sus propiedades. Una de ellas, que es la más importante, viene dada por el Teorema del Producto de Gaussianas, que garantiza que el producto de dos orbitales del tipo gaussiano (GTO-Gaussian-Type-Orbitals) centradas en dos diferentes átomos es una suma infinita de las Gaussianas centradas en un punto en el eje que los conecta. De esta manera las integrales de cuatro centros se pueden reducir a una suma finita de las integrales de dos centros y estos en el siguiente paso se reducen a una suma finita de las integrales de un centro. Con lo que se logra la aceleración del cálculo en 4 – 5 veces en comparación con los orbitales de Slater, aunque se genera una cola extra en los orbitales generados durante el cálculo.

Existen cientos de conjuntos base compuestos de orbitales tipo Gaussiano. Los más cortos de éstos tienen el nombre de conjunto base mínimo y típicamente se componen del número mínimo de funciones base requeridas para representar a todos los electrones en cada átomo. Sin embargo, los conjuntos más grandes pueden contener docenas y hasta cientos de funciones base para cada átomo [6].

La adición más común a los conjuntos mínimos de base son las funciones de polarización, que se denotan por el asterisco (*), o doble asterisco (**), para indicar que las funciones de polarización se agregan también a los átomos ligeros (hidrógeno y helio). Esta adición en las funciones, provee una flexibilidad adicional necesaria dentro del conjunto base, que permite a los orbitales moleculares envolver al átomo de hidrógeno de la manera más asimétrica alrededor del núcleo. Este es un resultado importante al considerar la representación exacta de la formación de enlaces entre los átomos, pues la sola presencia de los cambios de enlace en un átomo hace el entorno energético de los electrones esféricamente asimétrico. Existe también la adición de funciones tipo d que se agregan al conjunto de base con los orbitales de valencia p , y las funciones f que se agregan al conjunto con d -orbitales y etc. Existe una notación para indicar cuantas y cuáles de éstas funciones son utilizadas como función base, pero de estas se hablará más adelante.

Otra adición común al conjunto de funciones base, es la adición de funciones difusas, denotadas por el signo más (+), o doble signo más (++), para indicar que estas funciones también se agregan a los átomos ligeros (hidrógeno y helio). Estas funciones Gaussianas representan con mayor precisión la porción de la 'cola' de los orbitales atómicos que se encuentran distantes a los núcleos atómicos y pueden ser importantes cuando se consideran aniones y otros sistemas moleculares 'suaves'.

La convención común de nombres para los conjuntos de base mínimos es STO-XG, donde X es un entero y representa el número de Gaussianas primitivas que componen una función base. En estos conjuntos de base, el mismo número de Gaussianas primitivas compone los orbitales cerrados de los electrones cubriendo el núcleo y los orbitales de valencia. Algunos ejemplos de estos conjuntos son: STO-2G, STO-3G, STO-6G y STO-3G* (versión polarizada de STO-3G).

Sin embargo, este tipo de conjuntos mínimos de base no proveen resultados con un buen grado de aproximación, por lo que es necesario hacer uso de los conjuntos base con valencia dividida, de los cuales se hablará a continuación.

Dado que en la mayoría de los enlaces moleculares principalmente los electrones de valencia son los que forman parte del enlace, es común representar a los orbitales de valencia con más de

una función base. Ésto se hace al escribir a cada una de ellas como una combinación lineal fija de Gaussianas primitivas. A este tipo de conjuntos se les llama Conjuntos de Valencia Dividida y se denotan de la siguiente forma: $X - YZg$. Donde X representa el número de las Gaussianas primitivas que componen cada función base del orbital atómico del núcleo, Y y Z indican que los orbitales de valencia se componen de dos funciones base cada una, la primera compuesta de una combinación lineal de Y -gaussianas primitivas y la otra de Z -gaussianas primitivas. En este caso la presencia de dos números después del guión indica que este conjunto base es de valencia dividida doble-zeta. Los conjuntos base de valencia dividida triple y cuádruple-zeta se denotan como $X - YZWg$ y $X - YZWWg$, etc. Algunos ejemplos de bases doble-zeta son: $3 - 21g$, $3 - 21g^*$, $3 - 21 + g$, $3 - 21 + g^*$ y $6 - 31g^{**}$.

Como el método HF usa aproximaciones, sobre todo en lo que respecta a los efectos de correlación, este puede ser complementado con otros métodos que ayudan a resolver este problema. Uno de ellos es el método proveniente de la teoría de perturbaciones de Moller-Plesset, conocido como Método de Perturbaciones MP. El cual incluye el efecto de correlación electrónica al aumentar al Hamiltoniano no perturbado H_0 de HF una pequeña perturbación $\hat{H}'$:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{H}', \quad (2.18)$$

Donde λ es un parámetro arbitrario. Por lo tanto, si la perturbación es suficientemente pequeña, entonces la función de onda y la energía resultante se puede escribir como una serie en λ :

$$\Psi = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_i^n \lambda^{(i)} \Psi^{(i)}, \quad (2.19)$$

$$E = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_i^n \lambda^{(i)} E^{(i)}, \quad (2.20)$$

Al sustituir estas series en la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, se obtiene una nueva ecuación que ya contiene el efecto de correlación.

$$(\hat{H}_0 + \lambda \hat{H}') \left(\sum_i^n \lambda^{(i)} \Psi^{(i)} \right) = \left(\sum_i^n \lambda^{(i)} E^{(i)} \right) \left(\sum_i^n \lambda^{(i)} \Psi^{(i)} \right), \quad (2.21)$$

La solución de esta ecuación de orden cero da la energía que es la suma de las energías de orbitales para los electrones. La solución de orden uno ($n = 1$) corrige esta energía y provee la energía de HF con su función de onda correspondiente. Para ir más allá de estas aproximaciones es necesario tomar órdenes de n más grandes, $n = 2$, $n = 3$, $n = 4$, etc.

Durante este trabajo se aplicó este método, con $n=2$, para realizar cálculos de mínima energía de pares de bases selectos de los ácidos nucleicos utilizando el programa GAUSSIAN 03W [64], cuya descripción se presenta a continuación:

GAUSSIAN 03W: Programa de cálculo ab-initio de la estructura electrónica molecular que a partir de las leyes básicas de la mecánica cuántica; puede predecir energías, estructuras moleculares, frecuencias vibracionales de sistemas moleculares, estados de transición y estados excitados, junto con numerosas propiedades moleculares. Puede ser utilizado para estudiar moléculas y reacciones en una amplia gama de condiciones, incluyendo especies estables y compuestos que son difíciles o imposibles observar experimentalmente, como productos intermedios de corta duración y estructuras de transición. Este paquete es uno de los más usados comúnmente para los cálculos *ab-initio*. Debido a que durante el procedimiento de

los cálculos se resuelven una gran cantidad de integrales, el tiempo que se ocupa es considerable. Así, por ejemplo, el cálculo para un sólo par de bases puede ocupar varios días y el cálculo de frecuencias, varias semanas si se cuenta con un equipo potente, de lo contrario el tiempo de cálculo es mayor.

Dadas las características de las moléculas estudiadas, se determinó trabajar con conjunto base de orbitales gaussianos de valencia dividida correspondientes a la descripción 6 – 31G(*d*, *p*). Para tomar en cuenta los efectos de correlación, se utilizó el Método de Perturbaciones de orden 2 (MP2). Los cálculos de las frecuencias vibracionales de estos sistemas se realizaron para comprobar que las posiciones finales encontradas de los pares de bases analizados, en realidad correspondían a un mínimo.

La razón principal de utilizar los métodos *ab-initio* en este trabajo, es que en la actualidad no hay muchos resultados experimentales disponibles sobre las interacciones entre las bases de los ácidos nucleicos. Principalmente sobre pares con un enlace y posiciones "casiperpendiculares", como los que se presentan más adelante y sobre los cuales no existe algún estudio previo.

2.2.1. Basis Set Superposition Error BSSE

Al realizar cálculos con Métodos de Mecánica Cuántica como los descritos anteriormente para obtener la energía de interacción entre complejos moleculares donde intervienen enlaces débiles, como es el caso de los puentes de hidrógeno, la cercanía entre las moléculas trae como consecuencia errores al momento de obtener la energía de interacción total. Esto se debe a que por el acercamiento se crea una superposición del conjunto de bases de las funciones de onda con las que se calcula la energía de cada una de éstas. Este error en el valor de la energía de interacción es conocido como **Basis Set Superposition Error (BSSE)** [65, 66].

Una forma de dar solución a este problema es aplicar el método de *Boys and Bernardi (BB)* [67], conocido como *the a posteriori counterpoise (CP)*. Dicho método se describe a continuación.

En el marco *BB* usualmente sólo se considera la energía de interacción que en este esquema es definido como la diferencia entre la energía del complejo molecular y las energías de las moléculas por separado, todas calculadas en la base de funciones de onda del complejo molecular correspondiente a la geometría del sistema dado:

$$\Delta E_{AB}^{CP} = E_{AB}(AB) - E_A(AB) - E_B(AB), \quad (2.22)$$

Donde los subíndices indican la molécula en cuestión y la base de funciones de onda aplicada se muestra entre paréntesis. Para las geometrías intermoleculares diferentes la Ec. 2.22 define una superficie de energía potencial. De esta forma, para una separación infinita entre las moléculas $\Delta E = 0$ y la energía total del sistema es igual a la suma de las energías de las moléculas calculadas por separado $E_A(A) + E_B(B)$. (Lo que significa que a distancia infinitas *BSSE* no existe, así que $E_A(AB)|_{R=\infty} = E_A(A)|_{R=\infty}$, y $E_B(AB)|_{R=\infty} = E_B(B)|_{R=\infty}$). Por lo tanto, el uso de la Ec. 2.22 para la energía de interacción implica tácitamente la asunción de que el valor corregido *CP* de la energía total es:

$$E_{tot}^{CP} = E_A(A) + E_B(B) + \Delta E_{AB}^{CP} = E_{AB}(AB) - \delta E_A - \delta E_B, \quad (2.23)$$

Donde δE_A (δE_B) es la energía de la molécula A (B) tomada cuando el conjunto base de ésta es extendido por los orbitales de la otra molécula con la que conforma complejo molecular:

$$\delta E_A = E_A(AB) - E_A(A) \quad \delta E_B = E_B(AB) - E_B(B), \quad (2.24)$$

La Ec. 2.23 implica que la energía total del sistema se corrige por la misma cantidad *BSSE* como la suma de las energías obtenidas para las moléculas por separado cuando se cambia a la base del complejo. Esta interpretación del esquema de *CP* permite extender su uso a sistemas de más de dos moléculas.

En particular para el cálculo de energías de interacción entre las bases del ADN ambos métodos: *MP2/6-31G*** y la corrección *CP*, son buenos. De esta forma el cálculo del mínimo de energía de un par de bases se lleva a cabo de la siguiente manera:

1. El primer paso es llevar a cabo la optimización de la energía del sistema. Para ello se crea un archivo con extensión *.gjf o *.com que contenga en las primeras cuatro líneas la cantidad de memoria que se desea utilizar para el cálculo (p. e. mem=6MW), el número de procesadores a utilizar (p. e. nproc=1), el método junto con la base de funciones con que se desea hacer la optimización y el comando que indica la minimización (p. e. MP2 6-31G** opt) y finalmente una etiqueta como título del cálculo (p. e. Minimización del Par A:T). En una línea más abajo se indica la carga y multiplicidad de las moléculas del sistema (p. e. 0 1). A continuación de esta última línea se colocan los átomos de las moléculas y sus coordenadas. Se debe etiquetar a los átomos de las moléculas al final de sus coordenadas para que el programa pueda distinguirlas (se utiliza 1 para los átomos de la primera molécula y 2 para los átomos de la segunda).
2. Con el archivo de entrada listo, se abre el programa GAUSSIAN 03W y en la ventana de éste se da clic en las opciones "File" y "Open", se busca el archivo creado en el paso anterior y en la nueva ventana se da clic en el botón "Run". El programa comenzará a realizar los cálculos y sólo pedirá un nombre para el archivo de salida, cuya extensión puede ser *.out o *.log.
3. Cuando el programa termine los cálculos cada uno de los pasos de la minimización quedarán guardados en el archivo de salida. Se debe verificar que en el último paso todas las variables que se calcularon hayan convergido. De ser así, de este mismo archivo se pueden tomar las coordenadas finales para observar la geometría del sistema minimizado.
4. Para verificar que el mínimo encontrado sea real, se deben calcular las frecuencias vibracionales de los átomos, que es el análogo del cálculo de las derivadas segundas en el Método de Mecánica Molecular. Para esto se crea un archivo similar al de la optimización, sólo cambia la tercera línea donde el comando ahora debe indicar el cálculo de frecuencias (p. e. MP2 6-31G** freq=numer) y las coordenadas deben ser las coordenadas finales obtenidas del archivo de salida de la minimización.
5. Para correr el archivo de cálculo de las frecuencias se siguen las indicaciones del paso 2.
6. Al término de los cálculos en el archivo de salida se puede verificar si las frecuencias calculadas son positivas. De ser así, la nueva posición del sistema es un mínimo real y sólo falta hacer el cálculo para la corrección de los valores de las energías obtenidas.
7. Para la corrección *CP* se puede tomar el archivo de entrada utilizado en el cálculo de las frecuencias, tan sólo cambiando el comando de la tercera línea por la correspondiente a la corrección (*MP26-31G**counterpoise = 2*) y nuevamente se repite el paso 2.

2.2.2. Otro Método de Mecánica Cuántica: Teoría DFT.

Un procedimiento alternativo, y conceptualmente distinto, para obtener información acerca de un sistema y que permite calcular su energía incluyendo la correlación electrónica aparece con la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), desarrollada por Hohenberg y Kohn en 1964. Estos autores demostraron que la energía del estado fundamental de un sistema electrónico está únicamente definida por su densidad electrónica $\rho_0(x, y, z)$. El método del funcional de la densidad no intenta calcular la función de onda molecular, si no que consiste en expresar la energía electrónica del estado fundamental como un funcional de la densidad electrónica $E_0 = E_0[\rho_0]$, donde ρ_0 es una función de sólo tres variables. Así, la energía se expresa como una suma de funcionales dependientes de la densidad electrónica. Algunos de estos sumandos tienen en cuenta el efecto del intercambio electrónico y de la correlación electrónica. En definitiva, la Teoría del Funcional de la Densidad intenta calcular E_0 y otras propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la densidad electrónica de dicho estado.

DESCRIPCION DE LA TEORÍA. LOS TEOREMAS DE HOHENBERG Y KOHN

En los trabajos de Hohenberg y Kohn en 1964 [68] se demuestra que, para el estado fundamental, existe una relación uno a uno entre la densidad electrónica y el potencial externo, $v(r)$. Esto quiere decir que la densidad electrónica en el estado fundamental contiene la información de un sistema electrónico.

En particular, Hohenberg y Kohn mostraron que la energía es un funcional de la densidad a través de la relación de la Ec. 2.25

$$E[\rho] = F[\rho] + \int dr \rho(r) v(r), \quad (2.25)$$

Donde $F[\rho]$ representa el funcional universal que contiene a la energía cinética, $T[\rho]$, y la interacción electrónica $V_{ee}[\rho]$

Un segundo teorema de los mismos autores demuestra que la densidad electrónica del estado basal es aquella que minimiza al funcional de energía $E[\rho]$. Desde el punto de vista numérico, la función de onda es un objeto muy complejo de manipular, pues para N partículas es una función de $3N$ variables, mientras que la densidad es más fácil de manejar pues es siempre una función de 3 variables, independientemente del número de partículas. El problema, es que no se conoce la forma exacta del funcional $F[\rho]$.

EL MODELO DE KOHN Y SHAM

Kohn y Sham presentaron una forma de aproximar al funcional universal $F[\rho]$. Para lograr este propósito, Kohn y Sham recurrieron a un sistema ficticio el cual está constituido por un sistema de electrones no interactuantes. Ésto significa que tal sistema puede estar representado por un determinante (determinante de Slater) cuyos elementos son funciones que representan a cada uno de los electrones del sistema (orbitales, ϕ_i). Con este punto de partida la energía cinética corresponde a una suma de energías cinéticas individuales, como se muestra en la Ec. 2.26

$$T_S = \sum_{i=1}^N \int dr \phi_i^*(r) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \phi_i(r), \quad (2.26)$$

y la densidad electrónica a la suma de densidades:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N \rho_i(r) \sum_{i=1}^N \phi_i^*(r) \phi_i(r), \quad (2.27)$$

Un elemento adicional en el modelo de Kohn y Sham es la aproximación a la interacción electrón-electrón ya que proponen como parte principal de ésta a la interacción coulombica siguiente,

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int dr dr' \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|}, \quad (2.28)$$

Y con eso el funcional universal es escrito como en Ec. 2.29:

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad (2.29)$$

Donde el funcional de intercambio y correlación $E_{xc}[\rho]$, se define en la Ec. 2.30:

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_S[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho]. \quad (2.30)$$

Los orbitales de Kohn y Sham son aquellos que satisfagan las ecuaciones integro diferenciales de Kohn y Sham, mostradas en la Ec. 2.31

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff}(r) \right) \phi_i(r) = \epsilon_i \phi_i(r). \quad (2.31)$$

Y que generarán la energía del estado basal. El potencial de Kohn—Sham v_{eff} incluye las interacciones coulombianas (electrón- electrón y núcleo-electrón) y de intercambio y correlación.

Aunque las ecuaciones de Kohn—Sham se resuelven iterativamente y son muy similares al método de Hartree-Fock, el significado físico de ambos métodos es diferente ya que tienen asociados potenciales efectivos diferentes.

INTERCAMBIO Y CORRELACIÓN

Aún cuando el planteamiento de Kohn y Sham es exacto, hasta el momento el funcional de intercambio y correlación exacto, E_{xc} , es desconocido y por lo tanto son necesarias aproximaciones a este funcional. La clasificación a estas aproximaciones se puede encontrar en la escalera de Jacob definida por John. P. Perdew [69].

La primera aproximación para este funcional se conoce como Aproximación de Densidad Local (LDA) y consiste en suponer que en cada punto, la energía de intercambio y correlación depende sólo de la densidad en ese punto. Este valor se considera como el que tendría un gas de electrones libres de esa densidad. Si bien es una aproximación bastante fuerte, se obtienen resultados sorprendentemente precisos para algunas propiedades, y es en parte a eso que se debe el éxito de esta teoría.

Existen aproximaciones más sofisticadas para el funcional de intercambio y correlación, estas se conocen como Aproximaciones de Gradiente Generalizado, éstas son semilocales, ya que consideran en cada punto el valor de la densidad y sus gradientes. Un ejemplo representativo de esta aproximación es el funcional reportado por Perdew, Burke y Ernzerhof, el cual ha motivado a varias revisiones y mejoras. Para algunas propiedades estas aproximaciones dan mejores resultados que LDA, en particular para geometrías moleculares y energías del estado fundamental, aunque para otras no representan una mejora sustancial.

Aún con esta aproximación, no se conoce la forma funcional para las energías de intercambio (también llamado interacción de canje) y correlación electrónicas. Éstas corresponden a la interacción cuántica entre electrones, la primera debido a la parte cuántica de la repulsión coulombiana y la segunda debido al principio de exclusión de Pauli entre electrones del mismo espín. Una solución a este problema es el desarrollo de métodos híbridos como el B3LYP, pero existen otros métodos dentro de la propia teoría del funcional de la densidad.

Una serie de funcionales más sofisticados puede obtenerse al suponer que la energía de intercambio y correlación depende explícitamente de los orbitales de Kohn-Sham. El más común de estos funcionales es el de Intercambio Exacto (EXX), que incluye de manera completa la energía de intercambio electrónico y que puede derivarse desde primeros principios. El problema de este tipo de funcionales es que computacionalmente son más costosos de tratar.

En este trabajo se presentan resultados de cálculos para fragmentos de ADN (dinucleótidos dDMP) a nivel de teoría DFT que se utilizaron para comparar las posiciones de las bases en esos fragmentos con las posiciones en los mínimos locales obtenidos mediante los diferentes campos de fuerza de MM y con MP2/6-31G(d,p) de MC. Los cálculos para DFT se realizaron con los paquetes de química cuántica DGAUSS [70] y ADF 2009.02 [71]. Para el funcional de intercambio y correlación se utilizó la aproximación del gradiente generalizado (gradiente-correctado), desarrollado por Perdew and Wang: PW91PW91 [72] con un conjunto base de valencia dividida doble zeta aumentado con funcionales de polarización (DZVP). Las configuraciones iniciales de los fragmentos de ADN fueron generadas usando las coordenadas de fragmentos dúplex descargadas del Nucleic Acid Data Bank [73]. Una descripción más completa de los cálculos realizados y de los resultados obtenidos se pueden encontrar en el artículo publicado por Poltev et. al. en [74].

Capítulo 3

Resultados

3.1. Mínimos Locales de Energía de Interacción Entre las Bases

Como se mencionó en un trabajo anterior [7], los pares de bases de ácidos nucleicos se acomodan en las posiciones pertenecientes a tres tipos de mínimos de energía: pares con enlaces de hidrógeno, cuyos átomos se encuentran situados prácticamente en el mismo plano aproximado, pares apilados y pares con un enlace de hidrógeno, cuyos átomos se encuentran contenidos en planos promedio diferentes y que forman un ángulo entre 60° y 90° entre sí (llamados perpendiculares o en forma de T). Los resultados presentados en esta sección corresponden a los cálculos realizados con los tres campos de fuerza de MM descritos en la sección 2: DP, AMBER (cargas RESP y BCC) y CHARMM. Se hizo la verificación de estos mínimos mediante el cálculo de segundas derivadas que permite hacer el programa AMBER. También se presentan resultados para estos mínimos reproducidos con el programa utilizado para MC: GAUSSIAN 03W con el método MP2 y la base $6-31G(d,p)$ aplicando BSSE y el análisis de frecuencias vibracionales, este último es un procedimiento análogo al cálculo de segundas derivadas en MM. Además estos resultados son comparados con otros cálculos de MC *RIMP2/augSVP//RIMP2/SVP* [75] y *RIMP2/aug-cc-pVTZ* [76] ya publicados con anterioridad y con resultados experimentales [2, 3]. Los resultados se presentan tanto para bases metiladas (9-metiladenina, 1-metiltimina, 9-metilguanina y 1-metilcitosina) como para las bases sin metilar, pues en algunos casos (en pares apilados y perpendiculares) después de la minimización las bases formaban enlaces de hidrógeno con los átomos que participan en el enlace glicosídico, situación imposible dentro de las cadenas de los ácidos nucleicos. Además en una de las subsecciones se hace la comparación entre los diferentes tipos de mínimo encontrados y para poder hacer las comparaciones de manera correcta las bases en cada uno de los mínimos deben estar en las mismas condiciones, no sería correcto comparar mínimos de bases metiladas con mínimos de bases sin metilar.

3.1.1. Mínimos locales de energía de interacción de pares de bases con enlaces H situados en el mismo plano o cerca de éste.

Aunque a este grupo también pertenecen los pares cuasi-planos con un sólo enlace de hidrógeno, en este trabajo sólo fueron considerados los pares con dos y tres enlaces hidrógeno. Los pares de bases canónicos (W-C): adenina-timina y guanina-citosina (único par con tres enlaces) son estudiados en este trabajo, al igual que otros pares de bases no canónicos, como los de Hoogsteen [77] y otros más existentes [78, 79, 80, 81]. De acuerdo con cálculos realizados con

ambos métodos MM y MC, los átomos de las bases que forman los pares canónicos están prácticamente contenidas en el mismo plano promedio, al igual que un conjunto de los otros pares de bases. Sin embargo, muchas otras configuraciones de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno están contenidos en planos promedio diferentes con desviaciones considerables entre ellos que permiten considerarlos como pares no planos. Estos pares de bases son importantes para la estructura de los ácidos nucleicos (por ejemplo para ARN-t) y pueden dar lugar a mutaciones, de ahí la importancia de su estudio.

Debido a esta situación, y para facilitar su análisis, los resultados seleccionados se colocaron en dos grupos, uno para los pares de bases que permanecieron interaccionando dentro del mismo en plano promedio y otra para los que los planos promedios que contienen sus átomos, formaron un ángulo considerable. Para los pares interaccionando en el mismo plano los resultados de la optimización con MM y MC de las energías (E) en kcal/mol, los ángulos (α) en grados entre los anillos de las bases de cada par y las longitudes de sus enlaces de hidrógeno en Angstroms, correspondientes a sus mínimos locales de energía, se presentan en las tablas 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 y 3.6.

En las tablas 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 y 3.6 se observa que los resultados prácticamente no varían para pares de bases sin metilar y pares de bases metiladas, independientemente del método que se utilice; de ambos casos se han obtenido las mismas descripciones:

Los ángulos entre los planos promedio que contienen a las bases efectivamente son muy pequeños para la gran mayoría de los resultados obtenidos, sin depender del método utilizado, por lo que se puede considerar que estos pares se encuentran interaccionando en el mismo plano. También podemos ver que la posición mutual de las bases (caracterizada con las longitudes de enlaces-H) para la mayoría de los mínimos obtenidos con diferentes campos de MM, es muy parecida (con variaciones menores a 0.1 Å), a pesar de que los parámetros de los campos de fuerza son muy diferentes. Respecto a los resultados obtenidos con MC se encontró que los valores de energía son más grandes que los obtenidos con MM en los casos donde no se aplica BSSE (resultados MP2, MP2 metil, [75] y [76]), sin embargo las longitudes de enlace de hidrógeno son más cercanas. Pues un efecto de aplicar BSSE para corregir la sobrevaloración de energía durante en la minimización es que las moléculas se separan, por lo que los resultados MP2 BSSE y MP2 BSSE metil presentan longitudes de enlace de hidrogeno mayores a los obtenidos MC sin aplicar BSSE.

Existen pocas configuraciones de mínima energía que sí resultaron ser diferentes o no corresponden a los mínimos de energía con alguno o algunos de los campos de fuerza y con MC, mientras que son mínimos para otro u otros de ellos. Por ejemplo, para los pares AC1 y AC2, el mínimo más pequeño corresponde al par AC1, según resultados obtenidos con 1, MP2 y MP2BSSE, pero no es así con los resultados de Abcc, Aresp y CH, para los cuales el par con menor energía resultó ser AC2. Para los pares AT sucede algo parecido, el par con energía mínima con 1, Abcc, CH, MP2 y MP2BSSE resultó ser AT1, pero es AT4 para el cálculo Aresp. Otro ejemplo se tiene con los pares TT2 y TT3, para los cuales el par con energía más pequeña según 1, Abcc, CH, MP2 y MP2BSSE es TT2, mientras que para Aresp es el par TT3. Las posiciones mutuas de los pares incluidos en las tablas 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 y 3.6, se presentan en la fig. 3.1.

En las tablas 3.7, 3.8 y 3.7 se presenta una descripción análoga a las tablas anteriores para pares planos, pero estas corresponden a pares de bases cuyos átomos se encuentran en planos promedio diferentes y tienen una desviación considerable.

Para este conjunto de mínimos se obtuvieron resultados con características similares a los observados en pares en plano, con relación a los valores de energía obtenidos con MM y MC. No sucede lo mismo al comparar las posiciones mutuas de las bases y los ángulos entre sus anillos. Los diferentes campos de fuerza utilizados arrojaron diferentes resultados y muy marcados en este

Tabla 3.1: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares A-A y A-C.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
AA1	1	-11.3	-5.9	1	N6-H61...N1	2.90	1.90		
	1 metil	-11.3	-5.9	0		2.90	1.90		
	Abcc	-9.9	-10.5	2		2.94	1.94		
	Abcc metil	-9.9	-10.4	1		2.94	1.94		
	Aresp	-9.5	-9.9	1		2.95	1.94		
	Aresp metil	-9.1	-9.3	2		2.96	1.95		
	CH	-9.3	-9.7	14		2.96	1.96		
	CH metil	-9.3	-9.7	3		2.96	1.96		
	MP2	-15.9		17		3.00	1.98		
	BSSE	-11.7							
	MP2 BSSE	-11.8		19		3.07	2.05		
	MP2 metil	-15.4		16		3.00	1.98		
	BSSE metil	-11.1							
	MP2 BSSE metil	-11.2		25		3.07	2.05		
	[75]	-12.6		1		2.96	1.93		
	[76]	-13.2		0		2.95	1.92		
AC	ΔH [2]	-13.5							
AC1	1	-13.5	-8.0	0	N6-H61...N3	2.88	1.88	2.90	1.90
	1 metil	-13.5	-8.0	0	N1...H41-N4	2.88	1.88	2.90	1.90
	Abcc	-12.1	-12.4	0		2.94	1.93	2.95	1.94
	Abcc metil	-12.4	-12.5	1		2.94	1.93	2.95	1.94
	Aresp	-11.2	-11.4	0		2.93	1.92	2.96	1.95
	Aresp metil	-11.6	-11.7	0		2.93	1.92	2.95	1.94
	CH	-11.0	-10.9	0		2.95	1.95	3.00	2.00
	CH metil	-11.5	-11.3	0		2.95	1.95	3.00	2.00
	MP2	-18.4		1		2.94	1.92	2.98	1.95
	BSSE	-13.9							
	MP2 BSSE	-14.1		3		3.01	1.99	3.04	2.02
	MP2 metil	-18.0		3		2.94	1.92	2.99	1.96
	BSSE metil	-13.4							
	MP2 BSSE metil	-13.6		2		3.01	1.99	3.05	2.03
	[75]	-15.4		0		2.91	1.88	2.94	1.91
	[76]	-16.1		0		2.91	1.89	2.93	1.90
AC2	1	-13.2	-7.6	1	N6-H62...N3	2.85	1.89	2.89	1.89
	1 metil	-13.3	-7.7	1	N7...H41-N4	2.85	1.89	2.89	1.89
	Abcc	-13.4	-13.3	0		2.95	1.95	2.96	1.96
	Abcc metil	-13.6	-13.3	1		2.96	1.95	2.96	1.96
	Aresp	-12.6	-12.4	0		2.95	1.94	2.97	1.97
	Aresp metil	-12.4	-12.1	0		2.96	1.96	2.97	1.97
	CH	-13.1	-12.5	1		2.97	1.97	3.01	2.00
	CH metil	-13.1	-12.4	3		2.98	1.98	3.01	2.01
	MP2	-18.1		2		2.94	1.93	3.00	1.98
	BSSE	-13.3							
	MP2 BSSE	-13.5		2		3.01	2.01	3.07	2.05
	MP2 metil	-17.9		4		2.94	1.93	3.00	1.98
	BSSE metil	-13.1							
	MP2 BSSE metil	-13.3		4		3.02	2.02	3.06	2.05
	[75]	-15.1		0		2.92	1.91	2.98	1.95

3.1. MÍNIMOS LOCALES DE ENERGÍA DE INTERACCIÓN ENTRE LAS BASES

Tabla 3.2: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares A-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
AT	ΔH [2]	-13.0							
AT1	1	-12.4	-6.0	0	N6-H62...O4	2.89	1.92	2.88	1.87
	1 metil	-12.6	-6.0	1	N7...H3-N3	2.89	1.92	2.88	1.87
	Abcc	-13.8	-13.8	0		2.85	1.84	2.91	1.91
	Abcc metil	-13.6	-13.5	1		2.85	1.85	2.91	1.91
	Aresp	-13.8	-13.8	0		2.87	1.86	2.90	1.90
	Aresp metil	-13.3	-13.0	0		2.89	1.89	2.90	1.89
	CH	-13.3	-13.4	2		2.90	1.90	2.87	1.86
	CH metil	-13.8	-13.8	2		2.91	1.91	2.87	1.85
	MP2	-18.8		7		3.01	2.01	2.81	1.77
	BSSE	-13.1							
	MP2 BSSE	-13.4		8		3.06	2.06	2.90	1.86
	MP2 metil	-18.9		9		3.00	2.00	2.80	1.76
	BSSE metil	-13.0							
	MP2 BSSE metil	-13.3		10		3.05	2.05	2.89	1.86
	[75]	-15.4		0		2.99	1.98	2.80	1.75
AT2-WC	1	-11.8	-5.3	0	N6-H61...O4	2.91	1.91	2.89	1.88
	1 metil	-11.9	-5.3	0	N1...H3-N3	2.91	1.91	2.89	1.88
	Abcc	-12.5	-12.6	0		2.87	1.86	2.90	1.89
	Abcc metil	-12.5	-12.5	0		2.87	1.86	2.90	1.89
	Aresp	-12.1	-12.1	0		2.89	1.87	2.90	1.89
	Aresp metil	-11.9	-11.7	0		2.90	1.88	2.90	1.89
	CH	-11.6	-11.7	2		2.89	1.89	2.88	1.87
	CH metil	-12.0	-12.1	2		2.90	1.89	2.87	1.86
	MP2	-18.1		5		2.98	1.96	2.84	1.79
	BSSE	-12.3							
	MP2 BSSE	-12.6		5		3.02	2.01	2.94	1.90
	MP2 metil	-18.0		6		2.97	1.96	2.83	1.79
	BSSE metil	-12.2							
	MP2 BSSE metil	-12.4		6		3.01	2.00	2.94	1.90
	[75]	-14.4		1		2.94	1.91	2.82	1.77
	[76]	-15.3		3		2.86	1.85	2.83	1.79
AT3	1	-11.3	-4.8	0	N1...H3-N3	2.89	1.88	2.91	1.91
	1 metil	-11.4	-4.8	0	N6-H61...O2	2.89	1.88	2.91	1.91
	Abcc	-12.3	-14.5	0		2.90	1.89	2.87	1.86
	Abcc metil	-12.5	-12.5	0		2.90	1.90	2.86	1.85
	Aresp	-12.1	-12.1	0		2.90	1.89	2.88	1.87
	Aresp metil	-12.0	-11.9	0		2.90	1.89	2.89	1.87
	CH	-11.2	-11.2	1		2.88	1.86	2.92	1.92
	CH metil	-12.0	-12.0	1		2.87	1.86	2.91	1.91
	MP2	-17.8		5		2.83	1.79	2.99	1.98
	BSSE	-12.1							
	MP2 BSSE	-12.4		5		2.94	1.90	3.03	2.02
	MP2 metil	-17.6		6		2.83	1.79	2.99	1.98
	BSSE metil	-11.8							
	MP2 BSSE metil	-12.1		6		2.94	1.90	3.03	2.02

Tabla 3.3: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares A-T, C-C y G-C.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
AT4	1	-12.3	-5.9	0	N7...H3-N3	2.88	1.87	2.90	1.92
	1 metil	-12.5	-5.9	0	N6-H62...O2	2.88	1.87	2.90	1.92
	Abcc	-13.7	-13.7	0		2.91	1.90	2.85	1.84
	Abcc metil	-13.7	-13.6	0		2.91	1.90	2.85	1.84
	Aresp	-14.0	-14.0	0		2.90	1.90	2.86	1.85
	Aresp metil	-13.5	-13.2	0		2.90	1.90	2.88	1.87
	CH	-12.9	-12.9	2		2.87	1.86	2.93	1.93
	CH metil	-13.6	-13.5	2		2.87	1.86	2.91	1.92
	MP2	-18.7		8		2.80	1.76	3.03	2.03
	BSSE	-13.0							
	MP2 BSSE	-13.2		8		2.90	1.86	3.07	2.08
	MP2 metil	-18.7		10		2.80	1.76	3.03	2.03
	BSSE metil	-12.8							
	MP2 BSSE metil	-13.1		11		2.89	1.86	3.07	2.07
CC	ΔH [2]	-17.0							
CC1	1	-17.0	-11.4	0	N3...H41-N4	2.88	1.88		
	1 metil	-17.1	-11.5	0		2.88	1.88		
	Abcc	-17.8	-17.7	0		2.95	1.94		
	Abcc metil	-18.8	-18.2	1		2.95	1.94		
	Aresp	-14.5	-14.5	0		2.94	1.92		
	Aresp metil	-15.7	-15.9	0		2.93	1.91		
	CH	-16.6	-16.0	0		2.97	1.97		
	CH metil	-18.0	-17.3	0		2.98	1.98		
	MP2	-22.6		0		2.92	1.89		
	BSSE	-17.7							
	MP2 BSSE	-17.9		0		2.98	1.96		
	MP2 metil	-22.2		1		2.92	1.90		
	BSSE metil	-17.2							
	MP2 BSSE metil	-17.4		0		2.98	1.96		
	[75]	-20.0		0		2.89	1.85		
GC	ΔH [2]	-21.0							
GC1-WC	1	-25.0	-16.1	1	O6...H41-N4	2.87	1.87	2.95	1.94
	1 metil	-25.1	-16.0	7	N2-H21...O2	2.87	1.87	2.87	1.87
	Abcc	-24.4	-25.1	0		2.84	1.83	2.92	1.92
	Abcc metil	-25.0	-25.5	0		2.84	1.82	2.86	1.84
	Aresp	-23.9	-24.7	0		2.85	1.84	2.90	1.90
	Aresp metil	-24.6	-25.5	0		2.83	1.81	2.84	1.82
	CH	-24.0	-24.4	0		2.86	1.85	2.87	1.86
	CH metil	-24.7	-24.9	0		2.85	1.84	2.85	1.85
	MP2	-30.5		10		2.81	1.79	2.95	1.93
	BSSE	-23.8							
	MP2 BSSE	-24.0		10		2.88	1.85	3.00	1.99
	MP2 metil	-30.4		9		2.82	1.79	2.94	1.92
	BSSE metil	-23.6							
	MP2 BSSE metil	-23.8		10		2.88	1.86	3.00	1.98
	[75]	-26.9		0		2.78	1.74	2.93	1.89
	[76]	-27.9		1		2.75	1.72	2.89	1.88

Tabla 3.4: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares G-C y G-G.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
GC3	1	-16.6	-10.8	1	N2-H21...N3	2.88	1.87	2.90	1.90
	1 metil	-16.8	-10.8	29	N3...H41-N4	2.86	1.87	2.91	1.90
	Abcc	-14.4	-14.6	0		2.92	1.90	2.96	1.94
	Abcc metil	-15.3	-14.8	24		2.92	1.92	2.96	1.94
	Aresp	-11.6	-11.4	0		2.92	1.91	3.00	1.99
	Aresp metil	-13.5	-12.6	1		2.91	1.90	3.01	2.00
	CH	-14.7	-14.3	0		2.91	1.91	3.04	2.04
	CH metil	-16.6	-15.6	0		2.92	1.91	3.05	2.04
	MP2	-17.1		13		2.92	1.89	3.04	2.02
	BSSE	-12.7							
	MP2 BSSE	-12.9		17		2.99	1.97	3.11	2.09
	MP2 metil	-17.4		18		2.92	1.89	3.05	2.03
	BSSE metil	-12.5							
	MP2 BSSE metil	-12.8		17		2.99	1.96	3.14	2.12
GG1	1	-18.5	-12.4	1	N7...H1-N1	2.86	1.86	2.86	1.95
	1 metil	-18.6	-12.5	11	O6...H21-N2	2.86	1.86	2.86	1.96
	Abcc	-15.4	-14.7	2		2.93	1.94	2.91	1.91
	Abcc metil	-15.4	-14.6	0		2.93	1.94	2.91	1.91
	Aresp	-15.2	-14.5	2		2.90	1.90	2.98	2.02
	Aresp metil	-15.4	-14.6	1		2.90	1.90	2.90	2.05
	CH	-18.2	-18.0	9		2.87	1.87	3.05	2.12
	CH metil	-17.8	-17.4	3		2.88	1.87	3.01	2.06
	MP2	-22.1		6		2.85	1.82	3.19	2.20
	BSSE	-16.4							
	MP2 BSSE	-16.8		12		2.91	1.90	3.23	2.25
	MP2 metil	-22.4		12		2.84	1.82	3.19	2.21
	BSSE metil	-16.8							
	MP2 BSSE metil	-17.0		12		2.91	1.89	3.23	2.25
	[75]	-19.0		8		2.84	1.81	3.20	2.21
	[76]	-18.5		0		2.87	1.85	3.15	2.16
GG2	1	-20.5	-13.5	0	O6...H1-N1	2.89	1.89		
	1 metil	-20.5	-13.5	0		2.89	1.89		
	Abcc	-21.5	-21.6	0		2.82	1.83		
	Abcc metil	-21.6	-21.6	0		2.82	1.83		
	Aresp	-21.5	-21.6	0		2.79	1.80		
	Aresp metil	-24.0	-24.7	0		2.79	1.80		
	CH	-22.5	-23.0	0		2.78	1.78		
	CH metil	-22.1	-22.5	0		2.78	1.78		
	MP2	-27.9		1		2.78	1.76		
	BSSE	-21.5							
	MP2 BSSE	-21.7		0		2.84	1.83		
	MP2 metil	-28.5		54		2.78	1.79		
	BSSE metil	-21.4							
	MP2 BSSE metil	-21.9		25		2.84	1.83		

Tabla 3.5: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares G-T y T-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
GT	ΔH [2]	-14.5							
GT1	1	-13.4	-6.6	0	O6...H3-N3	2.94	1.93	2.88	1.88
	1 metil	-13.4	-6.6	0	N1-H1...O4	2.94	1.93	2.88	1.88
	Abcc	-14.8	-14.8	0		2.87	1.87	2.80	1.80
	Abcc metil	-14.4	-14.4	0		2.88	1.88	2.80	1.79
	Aresp	-15.5	-15.8	0		2.86	1.87	2.79	1.78
	Aresp metil	-15.3	-15.6	0		2.86	1.86	2.79	1.78
	CH	-12.8	-12.8	2		2.83	1.83	2.79	1.79
	CH metil	-12.4	-12.5	2		2.81	1.81	2.80	1.80
	MP2	-19.4		5		2.87	1.84	2.80	1.78
	BSSE	-13.8							
	MP2 BSSE	-14.1		3		2.94	1.92	2.87	1.85
	MP2 metil	-19.7		6		2.87	1.83	2.79	1.77
	BSSE metil	-14.1							
	MP2 BSSE metil	-14.3		4		2.94	1.92	2.86	1.84
	[75]	-16.5		0		2.85	1.81	2.79	1.75
GT2	1	-11.4	-4.8	0	O6...H3-N3	2.93	1.92	2.89	1.89
	1 metil	-11.6	-4.8	0	N1-H1...O2	2.94	1.92	2.89	1.89
	Abcc	-14.0	-14.1	0		2.87	1.87	2.81	1.80
	Abcc metil	-13.8	-13.7	2		2.87	1.88	2.80	1.80
	Aresp	-15.3	-15.6	0		2.86	1.87	2.79	1.78
	Aresp metil	-15.2	-15.5	0		2.86	1.86	2.78	1.78
	CH	-11.9	-11.8	2		2.82	1.83	2.81	1.81
	CH metil	-13.4	-13.4	1		2.81	1.82	2.80	1.80
	MP2	-18.6		4		2.87	1.84	2.81	1.79
	BSSE	-13.3							
	MP2 BSSE	-13.5		3		2.95	1.92	2.88	1.86
	MP2 metil	-18.5		4		2.88	1.85	2.81	1.79
	BSSE metil	-13.1							
	MP2 BSSE metil	-13.3		2		2.95	1.93	2.88	1.86
TT	ΔH [2]	-9.5							
TT1	1	-9.6	-3.2	0	O2...H3-N3	2.92	1.91	2.91	1.91
	1 metil	-9.7	-3.3	0	N3-H3...O4	2.91	1.91	2.91	1.91
	Abcc	-11.7	-11.7	0		2.83	1.85	2.83	1.86
	Abcc metil	-11.3	-11.3	0		2.83	1.84	2.84	1.86
	Aresp	-11.7	-11.8	0		2.83	1.85	2.84	1.87
	Aresp metil	-11.4	-11.4	0		2.83	1.84	2.84	1.85
	CH	-9.3	-9.1	3		2.84	1.86	2.82	1.84
	CH metil	-9.8	-9.7	3		2.84	1.86	2.82	1.83
	MP2	-14.7		0		2.88	1.85	2.88	1.86
	BSSE	-10.1							
	MP2 BSSE	-10.3		0		2.95	1.94	2.96	1.94
	MP2 metil	-14.9		0		2.87	1.85	2.87	1.85
	BSSE metil	-10.2							
	MP2 BSSE metil	-10.3		0		2.95	1.93	2.95	1.94

Tabla 3.6: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano promedio calculados con diferentes métodos de MM y MC. Resultados para pares T-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
TT2	1	-10.1	-3.6	0	N3-H3...O4	2.92	1.91		
	1 metil	-10.1	-3.6	0		2.92	1.91		
	Abcc	-11.8	-11.8	0		2.84	1.85		
	Abcc metil	-11.0	-11.1	1		2.84	1.85		
	Aresp	-11.6	-11.5	0		2.84	1.86		
	Aresp metil	-11.0	-11.1	0		2.84	1.85		
	CH	-9.8	-9.8	6		2.82	1.84		
	CH metil	-10.2	-10.2	6		2.82	1.84		
	MP2	-15.1		0		2.87	1.85		
	BSSE	-10.2							
	MP2 BSSE	-10.4		0		2.95	1.93		
	MP2 metil	-15.4		0		2.86	1.84		
	BSSE metil	-10.4							
	MP2 BSSE metil	-10.6		0		2.94	1.92		
TT3	1	-9.2	-2.9	0	O2...H3-N3	2.92	1.92		
	1 metil	-9.5	-2.8	48		2.92	1.92		
	Abcc	-11.5	-11.7	0		2.83	1.86		
	Abcc metil	-11.6	-11.6	2		2.83	1.85		
	Aresp	-11.9	-12.0	0		2.83	1.85		
	Aresp metil	-11.7	-11.8	0		2.83	1.84		
	CH	-8.8	-8.5	2		2.84	1.86		
	CH metil	-9.6	-9.4	2		2.83	1.86		
	MP2	-14.4		6		2.88	1.86		
	BSSE	-9.9							
	MP2 BSSE	-10.1		0		2.96	1.94		
	MP2 metil	-14.6		0		2.89	1.86		
	BSSE metil	-10.0							
	MP2 BSSE metil	-10.2		0		2.96	1.94		

Nomenclatura:

1 corresponde al campo de fuerza Poltev.

Abcc y **Aresp** corresponden al campo de fuerzas AMBER, utilizando cargas BCC y RESP, respectivamente.

CH corresponde al campo de fuerza CHARMM

MP2 y **MP2 BSSE** corresponden a cálculos correlacionados de Mecánica Cuántica (MP2/6-31(D,P)) aplicando BSSE por separado, para la primera y en conjunto para la segunda.

[75] y [76] corresponden a resultados obtenidos con MC (RIMP2/augSVP//RIMP2/SVP).

La designación metil indica que se calculó ese mínimo para las bases metiladas: 9-metiladenina, 1-metiltimina, 9-metilguanina y 1-metilcitosina, respectivamente.

ΔH son resultados de estudios experimentales publicados [2].

E energía total y **Ee** energía electrostática en kcal/mol, ángulo entre los anillos de las bases α en grados, longitudes de los enlaces de hidrogeno formados entre los átomos: N(O)...N(O), H...N(O) y/o N(O)...N(O), H...N(O), medidos en Angstroms (Å).

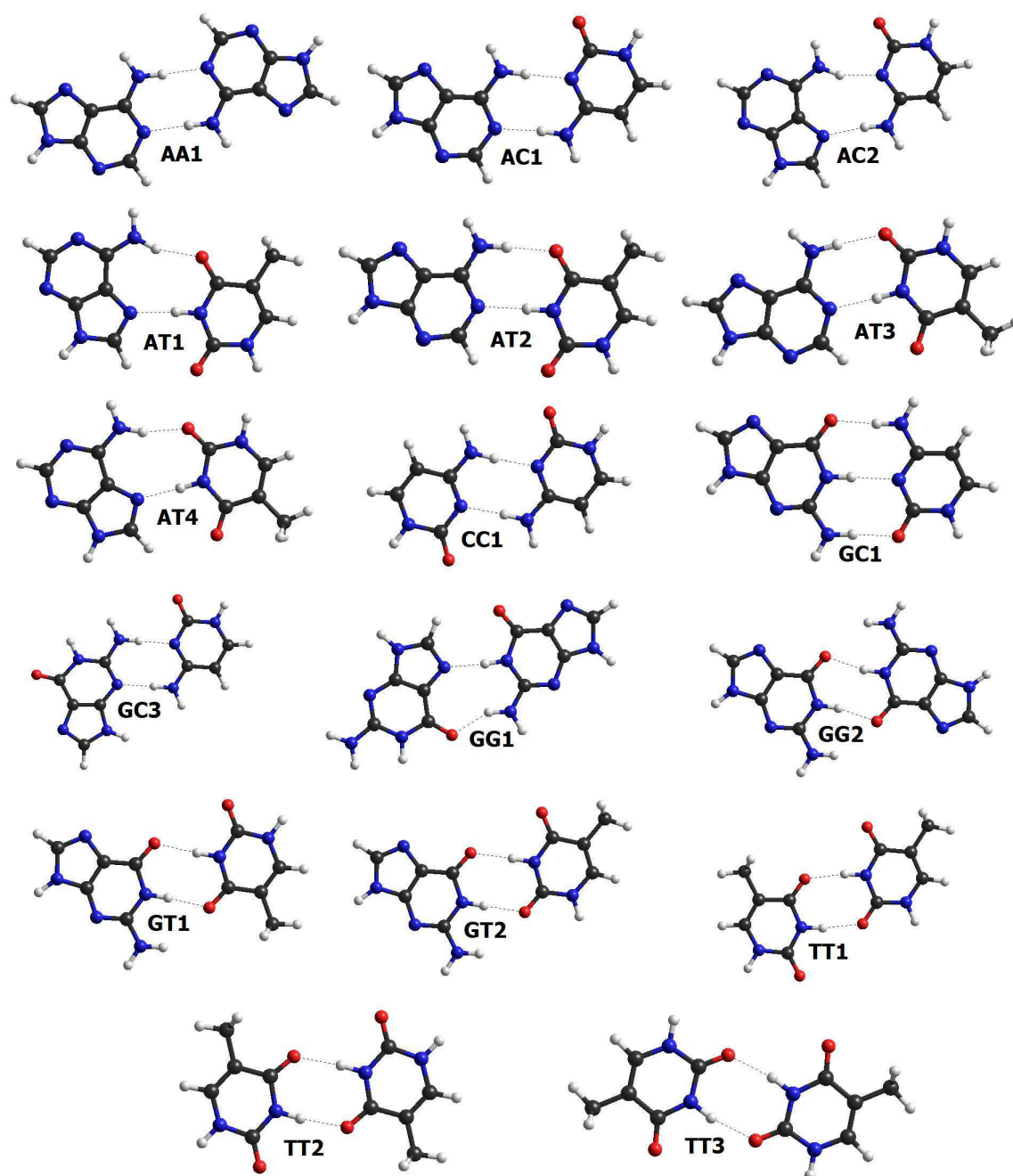


Figura 3.1: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) interaccionando en el mismo plano. Pares presentados en las tablas 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 y 3.6. Los pares de bases en estas figuras corresponden a las posiciones obtenidas después de los cálculos de minimización de energía con el potencial Poltev. Las figuras de las disposiciones de las bases obtenidas por los demás métodos no presentan diferencias apreciables en comparación con las mostradas aquí, algunas características diferentes pueden observarse en las tablas de datos.

Tabla 3.7: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) con desviaciones considerables entre los planos promedio que contienen a cada base. Resultados para pares A-A y C-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
AA2	1	-11.2	-5.6	39	N7...H61-N6	2.89	1.89	2.87	1.92
	1 metil	-11.3	-5.7	38	N6-H62...N1	2.89	1.89	2.87	1.92
	Abcc	-11.2	-10.9	64		2.96	1.96	2.95	1.95
	Abcc metil	-11.1	-10.8	64		2.96	1.96	2.95	1.95
	Aresp	-10.9	-10.7	49		2.97	1.97	2.95	1.95
	Aresp metil	-10.1	-9.7	50		2.98	1.98	2.96	1.96
	CH	-11.7	-11.5	47		2.96	1.96	2.97	1.98
	CH metil	-11.7	-11.3	48		2.97	1.96	2.97	1.98
	MP2	-15.2		28		3.01	1.99	3.00	1.99
	BSSE	-10.9							
	MP2 BSSE	-11.1		27		3.08	2.06	3.08	2.08
	MP2 metil	-14.8		25		3.00	1.98	3.00	2.00
	BSSE metil	-10.5							
	MP2 BSSE metil	-10.7		31		3.07	2.05	3.08	2.08
	[75]	-11.5		28		2.98	1.95	2.97	1.95
	[76]	-12.4		3		2.96	1.94	2.95	1.95
AA3	1	-11.1	-5.1	65	N7...H62-N6	2.87	1.91		
	1 metil	-11.2	-5.2	64		2.87	1.91		
	Abcc	-12.2	-11.0	87		2.97	1.97		
	Abcc metil	-12.0	-10.8	88		2.97	1.97		
	Aresp	-11.9	-11.0	76		2.97	1.97		
	Aresp metil	-10.9	-9.6	81		2.98	1.98		
	CH	-13.2	-12.6	55		2.96	1.97		
	CH metil	-12.9	-12.1	56		2.97	1.97		
	MP2	-14.4		44		3.02	2.02		
	BSSE	-10.0							
	MP2 BSSE	-10.3		39		3.10	2.11		
	MP2 metil	-14.2		47		3.01	2.01		
	BSSE metil	-9.7							
	MP2 BSSE metil	-10.0		43		3.09	2.10		
	[75]	-10.6		1		2.99	2.00		
CT1	1	-12.1	-5.3	40	N3...H3-N3	2.89	1.89	2.90	1.90
	1 metil	-12.2	-5.3	42	N4-H41...O4	2.89	1.88	2.90	1.90
	Abcc	-12.2	-10.7	39		2.98	2.00	2.83	1.82
	Abcc metil	-12.1	-11.3	41		2.97	2.00	2.83	1.82
	Aresp	-11.3	-10.5	42		2.94	1.95	2.87	1.86
	Aresp metil	-11.6	-10.8	45		2.92	1.93	2.87	1.86
	CH	-10.1	-9.0	45		2.97	1.99	2.88	1.88
	CH metil	-10.4	-9.1	44		2.97	1.99	2.89	1.90
	MP2	-16.2		29		2.92	1.89	2.89	1.87
	BSSE	-10.9							
	MP2 BSSE	-11.3		33		3.04	2.02	2.95	1.94
	MP2 metil	-16.4		30		2.91	1.88	2.89	1.87
	BSSE metil	-10.4							
	MP2 BSSE metil	-11.3		34		3.03	2.01	2.96	1.94

Tabla 3.8: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) con desviaciones considerables entre los planos promedio que contienen a cada base.

Resultados para pares C-T y G-A.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
CT2	1	-11.1	-4.4	52	N3...H3-N3	2.89	1.89	2.90	1.91
	1 metil	-11.3	-4.4	53	N4-H41...O2	2.89	1.89	2.90	1.92
	Abcc	-11.7	-11.1	41		2.98	2.02	2.83	1.82
	Abcc metil	-11.7	-10.8	44		2.97	2.00	2.83	1.82
	Aresp	-11.1	-10.4	42		2.94	1.95	2.87	1.86
	Aresp metil	-11.6	-10.7	48		2.92	1.93	2.87	1.86
	CH	-9.5	-8.3	51		2.97	1.99	2.91	1.92
	CH metil	-10.9	-9.6	36		2.98	2.01	2.89	1.89
	MP2	-15.7		30		2.92	1.90	2.90	1.88
	BSSE	-10.6							
	MP2 BSSE	-11.0		34		3.04	2.02	2.96	1.95
	MP2 metil	-15.6		33		2.91	1.89	2.91	1.89
	BSSE metil	-10.4							
	MP2 BSSE metil	-10.8		36		3.04	2.02	2.97	1.96
	[75]	-12.3		32		2.90	1.86	2.87	1.84
GA1	1	-13.2	-6.2	55	N1-H1...N7	2.88	1.88	2.88	1.93
	1 metil	-13.3	-6.4	51	O6...H62-N6	2.88	1.88	2.88	1.93
	Abcc	-15.4	-14.3	66		2.94	1.96	2.85	1.88
	Abcc metil	-15.2	-14.0	67		2.94	1.96	2.85	1.88
	Aresp	-17.0	-16.4	52		2.92	1.94	2.86	1.86
	Aresp metil	-16.2	-15.5	54		2.92	1.95	2.87	1.88
	CH	-18.0	-17.3	42		2.95	1.97	2.84	1.85
	CH metil	-17.3	-16.5	42		2.95	1.96	2.83	1.84
	MP2	-19.9		27		2.98	1.95	2.98	1.98
	BSSE	-14.2							
	MP2 BSSE	-14.5		28		2.97	1.94	2.98	1.98
	MP2 metil	-20.0		28		2.87	1.84	2.93	1.92
	BSSE metil	-14.2							
	MP2 BSSE metil	-14.5		30		2.96	1.94	2.98	1.98
	[75]	-15.8		22		2.86	1.82	2.90	1.89
	[76]	-17.0		27		2.85	1.82	2.86	1.85
GA2	1	-14.2	-7.5	44	O6...H61-N6	2.90	1.91	2.90	1.90
	1 metil	-14.3	-7.5	45	N1-H1...N1	2.91	1.91	2.90	1.90
	Abcc	-12.9	-12.5	44		2.85	1.85	2.95	1.94
	Abcc metil	-13.0	-12.5	44		2.85	1.85	2.94	1.94
	Aresp	-13.9	-13.6	40		2.87	1.85	2.91	1.91
	Aresp metil	-13.8	-13.4	38		2.88	1.86	2.91	1.91
	CH	-13.9	-13.4	38		2.86	1.86	2.95	1.95
	CH metil	-13.9	-13.4	37		2.85	1.85	2.95	1.95
	MP2	-20.6		22		2.91	1.89	2.89	1.85
	BSSE	-14.8							
	MP2 BSSE	-15.1		22		2.96	1.94	2.99	1.96
	MP2 metil	-20.4		21		2.91	1.89	2.89	1.85
	BSSE metil	-14.6							
	MP2 BSSE metil	-14.9		22		2.96	1.94	2.99	1.96
	[75]	-16.5		20		2.87	1.84	2.87	1.83
	[76]	-17.8		24		2.83	1.81	2.86	1.83

Tabla 3.9: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) con desviaciones considerables entre los planos promedio que contienen a cada base. Resultados para pares G-A y G-G.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
GA3	1	-12.5	-6.7	35	N2-H22...N7	2.89	1.88	2.86	1.90
	1 metil	-13.0	-6.7	46	N3...H62-N6	2.89	1.88	2.87	1.91
	Abcc	-12.9	-12.6	63		2.96	1.95	2.93	1.93
	Abcc metil	-14.2	-13.5	58		2.96	1.94	1.92	1.91
	Aresp	-11.5	-10.4	45		2.98	1.97	2.95	1.94
	Aresp metil	-11.7	-10.4	50		2.97	1.97	2.96	1.95
	CH	-14.0	-13.6	41		2.96	1.95	2.94	1.93
	CH metil	-14.6	-13.5	43		2.96	1.96	2.94	1.93
	MP2	-14.0		35		3.01	1.99	3.01	2.01
	BSSE	-9.7							
	MP2 BSSE	-9.9		37		3.08	2.06	3.12	2.11
	MP2 metil	-14.4		47		3.00	1.98	3.03	2.01
	BSSE metil	-9.4							
	MP2 BSSE metil	-9.8		47		3.07	2.05	3.14	2.13
	[76]	-11.3		33		2.99	1.96	3.02	2.01
GA4	1	-13.0	-7.3	0	N3...H61-N6	2.89	1.89	2.89	1.89
	1 metil	-13.4	-7.4	24	N2-H21...N1	2.89	1.90	2.89	1.89
	Abcc	-11.2	-11.5	40		2.94	1.93	2.95	1.93
	Abcc metil	-12.0	-11.7	41		2.93	1.92	1.96	1.94
	Aresp	-9.7	-9.5	37		2.97	1.96	2.96	1.95
	Aresp metil	-10.3	-9.6	32		2.97	1.96	2.96	1.95
	CH	-11.5	-11.5	33		2.96	1.95	2.95	1.95
	CH metil	-12.0	-11.8	1		2.95	1.94	2.95	1.95
	MP2	-14.5		24		3.02	2.00	2.99	1.97
	BSSE	-10.4							
	MP2 BSSE	-10.5		18		3.10	2.09	3.06	2.04
	MP2 metil	-14.7		25		3.02	2.00	3.00	1.98
	BSSE metil	-10.1							
	MP2 BSSE metil	-10.4		20		3.12	2.10	3.06	2.05
	[75]	-11.4		7		2.99	1.97	2.95	1.92
	[76]	-12.2		27		2.96	1.95	2.95	1.92
GG3	1	-13.3	-7.5	1	N2-H22...N3	2.89	1.88		
	1 metil	-14.0	-7.5	33		2.89	1.89		
	Abcc	-12.0	-12.1	55		2.94	1.93		
	Abcc metil	-14.0	-13.2	53		2.94	1.92		
	Aresp	-9.0	-8.4	53		2.97	1.97		
	Aresp metil	-10.4	-8.9	48		2.97	1.96		
	CH	-11.0	-10.6	54		2.95	1.95		
	CH metil	-13.2	-12.2	1		2.95	1.94		
	MP2	-13.0		44		3.02	2.00		
	BSSE	-8.8							
	MP2 BSSE	-9.0		42		3.10	2.08		
	MP2 metil	-13.7		42		3.02	2.00		
	BSSE metil	-8.9							
	MP2 BSSE metil	-9.2		48		3.11	2.09		

rubro, como sucede, por ejemplo, con el par GA4, donde según 1 este par se encuentra interactuando en el mismo plano, pero no sucede lo mismo para los demás resultados, salvo para CH cuando la base está metilada. En general, los cálculos realizados con AMBER corresponden a los ángulos más grandes (llegando hasta los 87° para el par AA3), mientras que para 1 y CH estos valores no sobrepasan los 70° . Los cálculos realizados con MC no presentan valores tan grandes como los de AMBER pero si muestran mayores diferencias en cuanto a las inclinaciones de una base respecto a la otra; se considera que esto se debe a que durante la minimización del par, las bases sufren deformaciones, como la desviación del grupo amino (NH_2) del plano promedio de la base. En general, la razón de estas desviaciones, independientemente del método utilizado, es la cercanía entre átomos de cada base que se repelen, por ejemplo, para el par CT1 los átomos O2 de la citosina y O2 de la timina se repelen pero no superan la energía de los enlaces de hidrógeno, entonces, para equilibrar las fuerzas participantes las bases se desvían, una respecto de la otra, hasta que la distancia entre los oxígenos permita que las bases interactúen en equilibrio. Los resultados para estos pares se presentan en las tablas 3.7, 3.8 y sus disposiciones se exhiben en la fig. 3.2.

Durante el trabajo con este conjunto de pares se realizó el cálculo de la energía con MM restringiéndolos a permanecer en el mismo plano promedio, para ver que penalización (aumento del valor de la energía total) producía esto. Para la mayoría de los pares, la diferencia entre este valor y el correspondiente al mínimo es muy pequeña. Es decir, que el paso de una posición mutua a otra no representa un gasto de energía significativa, por lo que el par de bases podría asumir cualquiera de las posiciones. Estos datos no se presentan en las tablas 3.7, 3.8 y 3.9, sin embargo son muy interesante.

Los resultados experimentales ΔH incluidos en las tablas 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 y 3.6 corresponden a un estudio realizado a pares de bases interactuando en el vacío a bajas temperaturas con un espectrómetro de masas [2]. A continuación se describe el procedimiento de obtención de estos datos, para mostrar que pueden ser comparados directamente con los valores de energía teóricos.

Los datos fueron obtenidos a diferentes valores de temperatura, proporcionando la dependencia entre temperatura y la constante de asociación κ relacionada con el campo de ionización de los espectros de masas y con la entalpía de los sistemas, de la siguiente manera:

$$\ln \kappa = \frac{-\Delta H}{RT} \quad (3.1)$$

En la fig. 3.3 se muestran ejemplos de estas gráficas para los pares G:C, A:U y A:T.

De la inclinación de las curvas obtenidas para cada par, se obtuvo el valor de la entalpía $-\Delta H$, que es independiente de la temperatura. Este valor de la entalpía se puede comparar directamente con nuestros resultados de energía potencial, pero no directamente con algún par en específico, debido a que en realidad no se saben las posiciones de las bases que interactúan, ni los enlaces que se forman. El mínimo global teórico para cada par es el que puede ser comparado con los datos experimentales, pero en algunos casos, como ya se ha mencionado, este mínimo es diferente para cada campo, es por ello que se han colocado por separado para poder ser comparados con los mínimos globales de cada campo de fuerza.

3.1.2. Mínimos locales de energía de interacción de pares de bases apiladas.

Otro tipo de interacción de mínima energía entre las bases corresponde a su posición apilada. Las interacciones de este tipo son importantes tanto para la estabilidad de la doble hélice del ADN, así como durante la síntesis de los ácidos nucleicos. Estos mínimos pueden ser obtenidos por varios métodos de MM, los valores de energía y los detalles de su geometría dependen del campo

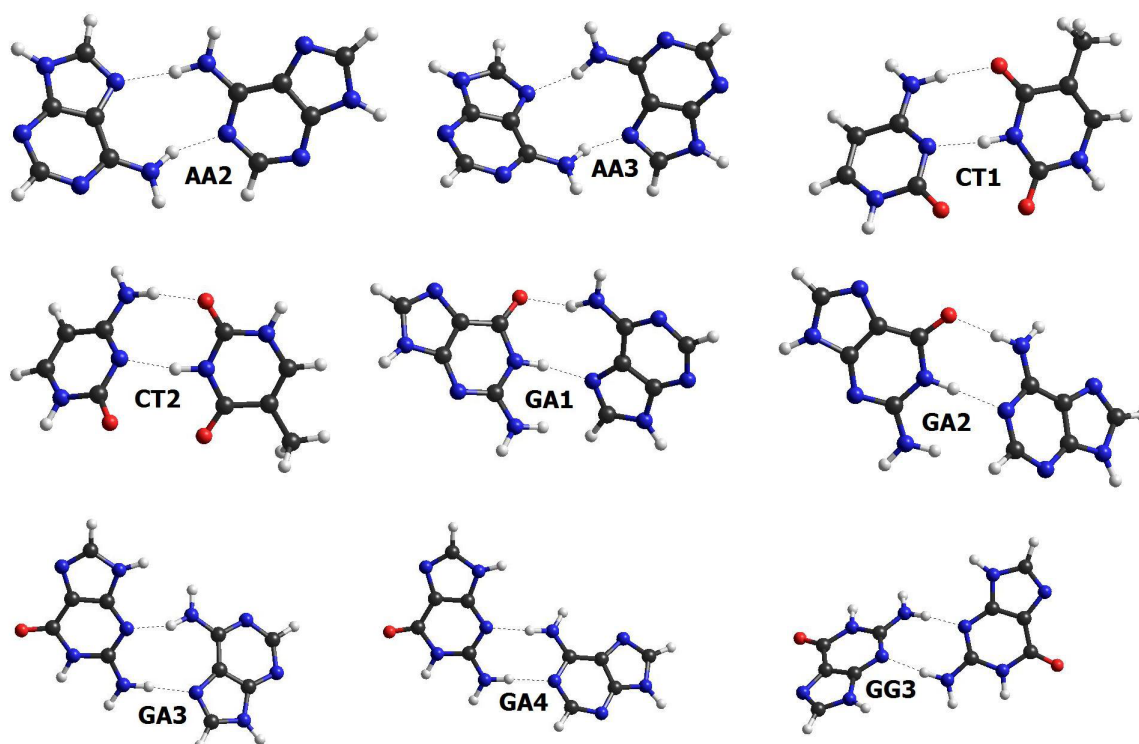


Figura 3.2: Mínimos locales de energía de pares de bases con dos enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O) no planos, correspondientes a los pares presentados en las tablas 3.7, 3.8 y 3.9. Los pares de bases en estas figuras corresponden a las posiciones obtenidas después de los cálculos de minimización de energía con el potencial Poltev. Las figuras de las disposiciones de las bases obtenidas por los demás métodos no presentan diferencias apreciables en comparación con las mostradas aquí, algunas características diferentes pueden observarse en las tablas de datos correspondientes.

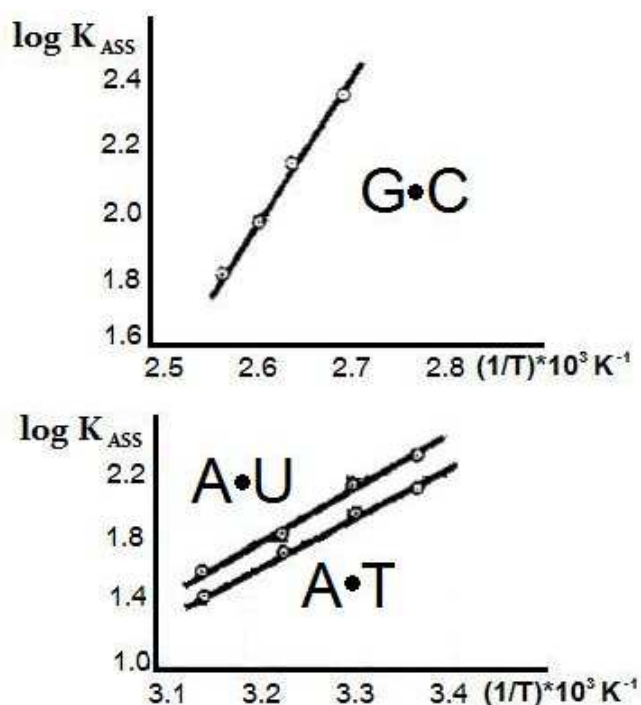


Figura 3.3: Variación de la constante de asociación κ respecto a la temperatura para los pares G:C, A:U y A:T [2].

de fuerzas utilizado. Cálculos previos [56] han demostraron que las distancias entre los planos de las bases y la superposición de las bases están determinados por el término de la energía de van der Waals, mientras que la contribución electrostática es responsable de los desplazamientos de estas bases en los planos paralelos y de las rotaciones de las bases. Como las cargas de los átomos de las bases son significativamente diferentes en los campos de fuerzas considerados es interesante comparar los detalles de las posiciones mutuas de las bases en su mínimo apilado obtenido por estos métodos.

Los resultados de los cálculos de las estructuras estudiadas en su mínimo de energía se presentan en las tablas 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16 y 3.17. La geometría correspondiente a cada par se pueden observar en las figs. 3.4 y 3.5. La nomenclatura utilizada en estas tablas es similar a la de las tablas para pares en el plano en su mayoría, la nomenclatura desconocida se especifica al final de la tabla 3.17.

Respecto a los resultados presentados en las tablas 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15 y 3.16 se pueden observar varias características:

Al hacer la comparación entre los resultados obtenidos con las bases sin metilar y las bases metiladas se observa que independientemente del método utilizado, el valor de la energía de los mínimos es mayor para los pares de bases metilados, además de que el grupo metil produce pequeñas desviaciones a la posición de una de las bases respecto de la otra y en algunos casos sin el grupo metil no se pudieron obtener los mínimos. Dentro de la comparación entre resultados obtenidos con MM, nuevamente se observa que AMBER y CH arrojaron valores de energía mayores, en comparación con 1, pero muchas de las disposiciones adoptadas después de la minimización con AMBER no corresponden a las posiciones de los mínimos obtenidos con 1 y MC.

Tabla 3.10: Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares A-A.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	DA	6-6	5-5	61-52	62-52	λ
↑AA1↓	1	-6.0	-1.3	5	3.4	1.2	27.6		51.3	153
	1 metil	-7.6	-2.5	7	3.3	3.8	34.0		58.2	146
	Abcc	-9.4	-2.5	5	3.3	5.0	55.8		31.4	147
	Abcc metil	-11.8	-2.5	1	3.4	1.6	84.6	4.1	4.4	146
	Aresp	-8.7	-2.0	5	3.3	3.8	30.0		50.0	149
	Aresp metil	-11.4	-2.1	2	3.3	3.9	41.8		31.4	161
	CH	-10.6	-3.6	3	3.3	1.6	28.0		53.2	148
	CH metil	-11.1	-1.8	5	3.4	7.5	26.8		65.3	158
	MP2	-14.7		5	3.0	23.0	38.2		63.8	150
	BSSE	-6.7								
	MP2 BSSE	-8.0		12	3.2	8.5	33.7		66.3	143
	MP2 metil	-17.3		2	3.1	35.4	24.1	35.6	35.6	124
	BSSE metil	-7.4								
	MP2 BSSE metil	-8.6		5	3.4	5.8	36.9		55.2	150
↑AA2↓	1	-7.9	-2.5	7	3.4		36.8	64.4	64.2	52
	1 metil	-9.0	-2.2	1	3.4		29.2	71.5	72.1	56
	Abcc	-8.9	-1.5	7	3.4		46.4	53.5	53.5	40
	Abcc metil	-10.9	-0.9	1	3.4		41.2	58.5	58.3	47
	Aresp	-10.3	-2.7	4	3.3		42.0	57.9	57.9	39
	Aresp metil	-12.0	-2.5	2	3.4		44.1	55.9	55.9	40
	CH	-12.9	-4.9	7	3.3		51.8	49.1	49.1	51
	CH metil	-13.5	-3.1	1	3.4		36.6	62.3	64.1	57
	MP2	-14.8		0	3.1		46.4	53.8	54.0	58
	BSSE	-6.9								
	MP2 BSSE	-8.2		6	3.3		50.9	49.6	49.6	56
	MP2 metil	-17.5		0	3.1		44.3	56.6	56.6	52
	BSSE metil	-8.0								
	MP2 BSSE metil	-9.4		5	3.3		45.5	55.9	55.8	49
↑AA3↓	1	-6.4	-1.0	6	3.4	70.2		31.9	32.0	17
	1 metil	-7.1	-0.7	1	3.4	68.5		33.2	33.5	17
	Abcc	-8.8	-0.6	2	3.4	57.0		40.3	40.3	30
	Abcc metil	-10.2	-0.5	2	3.4	51.8		43.9	43.9	25
	Aresp	-8.8	-0.9	2	3.4	81.4		22.1	22.2	28
	Aresp metil	-10.8	-1.1	5	3.3	72.2		29.1	29.1	19
	CH	-11.3	-2.6	4	3.4	67.3		34.2	34.2	24
	CH metil	-13.7	-3.6	0	3.4	60.3		37.8	37.8	27
	MP2	-13.1		2	3.1	56.1		41.9	41.9	23
	BSSE	-4.6								
	MP2 BSSE	-6.1		1	3.4	64.0		36.6	36.6	21
	MP2 metil	-14.8		4	3.1	68.6		37.5	37.5	16
	BSSE metil	-5.4								

Tabla 3.11: Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares A-A, A-C y A-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	DA	6-6	5-5	61-52	62-52	λ
↑AA4↑	1	-7.0	-2.0	8	3.4		58.9	40.8	12.7	121
	1 metil	-7.8	-1.7	8	3.5		53.9	46.1	13.1	119
	Abcc	-9.4	-1.8	6	3.3		62.5	32.2	34.4	129
	Abcc metil	-11.5	-1.5	2	3.4		22.2	19.9	75.0	137
	Aresp metil	-11.5	-2.0	1	3.4		69.6	28.0	26.5	123
	CH	-12.9	-5.4	7	3.3		69.8	29.7	10.6	124
	CH metil	-12.5	-2.9	3	3.3		57.7	38.0	9.3	125
	MP2	-15.4		5	3.0		47.9	45.5	47.5	133
	BSSE	-7.1								
	MP2 BSSE	-8.3		5	3.2		50.1	40.0	47.7	131
	MP2 metil	-17.9		3	3.1		42.5	58.1	45.4	138
	BSSE metil	-7.8								
	MP2 BSSE metil	-9.3		3	3.3		44.4	50.0	49.9	135
↑AC1↓	1metil	-10.3	-4.7	5	3.4	26.2			93.7	127
	Abcc	-10.9	-4.8	7	3.4	37.7			44.4	128
	Abcc metil	-12.2	-3.9	5	3.4	33.6			57.2	127
	Aresp	-10.7	-4.3	6	3.4	36.6			56.6	124
	Aresp metil	-13.6	-5.3	4	3.4	33.1			76.5	122
	CH	-15.4	-9.3	11	3.3	22.2			60.0	129
	CH metil	-15.2	-6.1	3	3.3	42.3			55.4	144
	MP2 metil	-18.6		3	3.1	50.0			60.9	118
	BSSE metil	-9.2								
	MP2 BSSE metil	-10.5		2	3.4	46.3			63.1	119
↑AC2↑	1metil	-10.1	-4.3	2	3.4	38.9			66.5	61
	Abcc	-10.9	-5.4	16	3.3	34.4			3.7	44
	Abcc metil	-12.5	-4.1	2	3.4	19.2			99.9	54
	Aresp	-11.0	-5.2	15	3.4	24.3			92.7	47
	Aresp metil	-13.3	-5.0	2	3.4	24.4			81.0	54
	CH	-15.6	-9.5	13	3.3	17.2			100.0	54
	CH metil	-15.3	-7.2	2	3.3	17.8			22.4	9
	MP2	-18.2		16	3.0	52.1			33.1	36
	BSSE	-9.5								
	MP2 metil	-19.4		6	3.1	53.2			48.8	32
↑AT1↓	BSSE metil	-9.8								
	MP2 BSSE metil	-11.0		7	3.3	56.9			38.2	32
	1	-7.3	-2.2	3	3.4	47.1			22.7	23
	1 metil	-8.5	-2.1	3	3.4	47.9			28.7	23
	Abcc	-12.0	-4.6	9	3.4	59.7			36.8	9
	Abcc metil	-13.4	-4.1	7	3.3	55.7			29.8	20
	Aresp	-10.8	-3.2	8	3.4	56.0			45.5	7
	Aresp metil	-13.0	-3.6	6	3.4	58.5			42.9	11
	CH	-12.5	-4.7	4	3.4	51.6			37.1	19
	CH metil	-13.9	-4.7	8	3.4	48.4			32.8	16
	MP2	-14.8		6	3.1	55.6			50.9	19
	BSSE	-6.5								
	MP2 BSSE	-7.7		8	3.3	58.2			47.0	17
	MP2 metil	-17.8		13	3.1	59.2			51.4	23
	BSSE metil	-7.8								
	MP2 BSSE metil	-9.1		5	3.3	62.5			47.5	23

Tabla 3.12: Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares A-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	DA	6-6	5-5	61-52	62-52	λ
↑AT2↓	1	-7.2	-2.0	5	3.4	79.7			25.6	127
	1 metil	-8.6	-2.2	3	3.4	49.1			13.8	122
	Abcc	-11.7	-4.2	6	3.4	68.1			39.1	130
	Abcc metil	-13.3	-4.0	5	3.4	51.8			49.0	145
	Aresp	-10.4	-3.1	7	3.4	71.5			31.9	132
	Aresp metil	-12.2	-3.0	5	3.4	69.7			37.0	135
	CH	-12.0	-4.3	3	3.4	56.9			52.7	133
	CH metil	-11.6	-2.8	6	3.4	61.5			1.4	110
	MP2	-13.2		6	3.1	56.2			5.3	137
	BSSE	-5.4								
	MP2 BSSE	-6.6		3	3.4	65.0			7.3	136
	MP2 metil	-16.7		5	3.1	61.2			27.1	138
	BSSE metil	-7.1								
	MP2 BSSE metil	-8.5		7	3.3	45.8				137
↑AT3↓	1	-5.4	-0.1	6	3.4	60.4			3.4	134
	1 metil	-6.5	-0.1	5	3.4	68.9			6.7	132
	Abcc	-9.5	-2.5	5	3.4	57.3				130
	Abcc metil	-10.9	-2.0	2	3.4	72.1			1.9	114
	Aresp	-9.0	-1.9	4	3.4	56.5				132
	Aresp metil	-10.5	-1.9	5	3.3	63.9			1.0	124
	CH metil	-10.8	-1.8	5	3.4	74.4			3.3	84
	MP2	-12.1		8	3.1	41.5			49.0	106
	BSSE	-4.1								
	MP2 metil	-14.2		10	3.1	35.6			54.2	110
	BSSE metil	-5.1								
	MP2 BSSE metil	-6.4		7	3.4	42.6			49.9	108
↑AT4↑	1	-5.6	-0.7	3	3.4	45.9				27
	1 metil	-6.3	-0.8	3	3.4	48.2				22
	Abcc	-9.6	-2.5	2	3.3	56.2				8
	Abcc metil	-10.7	-2.1	4	3.4	62.4			1.5	4
	Aresp	-8.9	-1.9	1	3.3	56.1				7
	Aresp metil	-9.9	-1.4	2	3.3	53.2				2
	CH	-9.2	-1.6	1	3.3	55.1			1.3	10
	CH metil	-9.6	-1.5	6	3.3	42.1				47
	MP2	-11.5		13	3.2	41.5				23
	BSSE	-4.7								
	MP2 metil	-13.3		8	3.2	44.8				18
	BSSE metil	-5.3								
	MP2 BSSE metil	-6.3		8	3.4	41.9				19

Tabla 3.13: Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares A-T, C-C y C-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	DA	6-6	5-5	61-52	62-52	λ
↑AT5↑	1	-7.9	-2.5	3	3.4	49.4			46.5	141
	1 metil	-9.1	-2.5	2	3.4	42.7			56.1	137
	Abcc	-12.3	-4.9	8	3.3	47.1			44.7	141
	Abcc metil	-13.5	-4.3	7	3.4	54.1			50.3	138
	Aresp	-11.4	-4.0	8	3.3	33.5			59.4	136
	Aresp metil	-13.2	-3.9	7	3.4	58.6			44.6	139
	CH	-13.2	-5.3	3	3.3	43.9			62.5	137
	CH metil	-13.2	-4.0	5	3.4	43.9			28.6	143
	MP2	-14.7		8	3.1	55.2			38.8	148
	BSSE	-6.3								
	MP2 BSSE	-7.5		8	3.4	56.9			41.3	144
	MP2 metil	-18.3		5	3.1	59.4			41.2	143
	BSSE metil	-8.0								
	MP2 BSSE metil	-9.3		7	3.3	63.8		42.5		142
↑CC1↓	1	-11.5	-7.7	8	3.3	84.1				21
	1 metil	-12.7	-7.3	2	3.4	82.5				27
	Abcc metil	-11.3	-3.9	4	3.4	79.1				49
	Aresp metil	-14.3	-7.2	5	3.4	88.4				37
	CH	-17.0	-11.2	3	3.3	46.9				40
	CH metil	-20.9	-13.0	3	3.3	74.9				46
	MP2 metil	-14.8		1	3.2	62.1				50
	BSSE metil	-6.8								
	MP2 BSSE metil	-8.0		4	3.5	77.1				51
↑CC2↑	1	-12.1	-8.4	3	3.2	40.1				180
	1 metil	-13.2	-7.9	0	3.3	45.0				180
	Abcc metil	-12.1	-4.7	5	3.4	56.6				128
	Aresp	-11.4	-5.8	3	3.3	77.4				180
	Aresp metil	-13.4	-6.1	1	3.3	47.7				161
	CH	-20.7	-15.8	0	3.3	10.2				180
	CH metil	-23.8	-17.4	0	3.3	26.8				180
	MP2	-12.7		0	3.1	84.4				180
	BSSE	-6.4								
	MP2 BSSE	-7.3		0	3.3	77.8				180
	MP2 BSSE metil	-7.6		2	3.4	55.9				156
↑CT1↓	1	-8.6	-4.4	10	3.3	43.8				25
	1 metil	-9.6	-3.9	3	3.4	65.8				36
	Abcc	-12.6	-6.2	4	3.3	62.0				23
	Abcc metil	-14.3	-5.9	1	3.3	61.9				35
	Aresp	-11.9	-5.5	5	3.3	64.1				25
	Aresp metil	-15.0	-7.2	1	3.4	67.2				31
	CH	-14.3	-7.7	6	3.4	90.9				18
	CH metil	-15.3	-7.6	13	3.4	50.1				25
	MP2	-14.7		16	3.0	17.0				38
	BSSE	-7.3								
	MP2 metil	-16.6		3	3.1	44.3				44
	BSSE metil	-8.0								
	MP2 BSSE metil	-9.0		1	3.4	41.4				40

Tabla 3.14: Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares C-T y G-A.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	DA	6-6	5-5	61-52	62-52	λ
$\uparrow$ CT2 $\uparrow$	1	-9.0	-4.4	5	3.3	47.3				116
	1 metil	-10.0	-4.7	9	3.3	46.2				111
	CH	-14.3	-8.0	9	3.4	79.0				140
	CH metil	-15.6	-7.5	5	3.4	79.9				146
	MP2 metil	-17.3		23	3.1	50.8				94
	BSSE metil	-8.7								
$\uparrow$ GA1 $\downarrow$	1	-10.1	-4.8	12	3.4	44.0	43.2	59.7		172
	1 metil	-11.0	-4.2	2	3.4	57.0	59.5	43.2		165
	Abcc	-12.3	-4.9	16	3.5	52.3	60.2	33.2	1.2	165
	Abcc metil	-14.3	-4.4	6	3.3	23.7	61.1		37.9	162
	Aresp	-12.9	-5.5	15	3.4	29.4	21.8	83.9		175
	Aresp metil	-15.2	-4.8	1	3.3	33.5	57.6	35.0		176
	CH	-16.4	-8.2	11	3.4	34.7	40.0	62.2		174
	CH metil	-16.5	-5.9	2	3.4	33.0	40.5	62.0		177
	MP2	-17.9		4	3.1	41.0	42.3	55.9		163
	BSSE	-8.6								
	MP2 metil	-22.1		3	3.0	46.6	38.4	60.8		148
	BSSE metil	-10.7								
$\uparrow$ GA2 $\downarrow$	1	-6.3	-0.9	1	3.4	0.7		32.2	50.0	25
	1 metil	-7.4	-0.8	6	3.4		13.7	41.6	72.1	16
	Abcc	-13.3	-7.2	26	3.5		57.7	33.6	41.2	8
	Abcc metil	-14.6	-6.3	16	3.3		50.8	42.2	47.9	5
	Aresp	-13.3	-7.7	31	3.5		71.6	16.7	26.0	16
	Aresp metil	-13.0	-2.8	7	3.3		24.4	53.9	76.9	12
	CH	-15.9	-8.7	21	3.4		57.3	32.8	43.6	5
	CH metil	-18.2	-9.6	17	3.3		70.1	26.2	31.5	8
	MP2	-16.1		10	3.2	45.7		56.6	49.3	42
	BSSE	-7.0								
	MP2 BSSE	-8.7		20	3.3		37.4	44.9	60.9	13
	MP2 metil	-19.0		9	3.1		29.4	56.8	70.4	22
$\uparrow$ GA3 $\uparrow$	1	-9.5	-4.4	12	3.4	15.0	23.9	75.5	17.0	106
	1 metil	-10.7	-4.1	4	3.4	2.4	45.0	44.7	42.7	118
	Abcc	-12.4	-4.5	8	3.3	46.0		64.5	1.6	116
	Abcc metil	-13.9	-3.6	5	3.4	15.4	18.5	63.8	47.8	120
	Aresp	-12.4	-4.3	4	3.3	4.8	35.1	58.0	39.1	119
	Aresp metil	-14.9	-4.5	3	3.4	7.7	28.5	66.7	33.1	118
	CH	-17.1	-9.2	10	3.3	12.6	12.6	98.0	2.5	100
	CH metil	-19.2	-10.2	14	3.3		51.2	13.3	46.0	125
	MP2	-18.7		11	3.0	53.0		50.2	2.6	92
	BSSE	-9.8								
	MP2 BSSE	-11.0		12	3.3	50.6		50.4	2.7	91
	MP2 metil	-20.3		9	3.1	37.3	1.4	60.9	48.9	123
$\uparrow$ GA3 $\uparrow$	BSSE metil	-9.5								
	MP2 BSSE metil	-11.2		4	3.3	11.3	29.0	54.9	49.4	119

Tabla 3.15: Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares G-A, G-C y G-G.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	DA	6-6	5-5	61-52	62-52	λ
↑GA4↑	1 metil	-5.7	-0.5	2	3.4	3.0			60.5	109
	Abcc	-10.0	-2.0	7	3.3	18.2	48.7	13.3	42.9	84
	Abcc metil	-11.1	-1.6	2	3.4	1.7	1.7	2.6	84.8	119
	Aresp	-9.3	-1.3	7	3.3	20.7	45.5	3.1	51.5	77
	Aresp metil	-10.5	-1.0	2	3.4	5.7			69.9	126
	CH	-16.7	-8.7	7	3.2	36.8				43
	CH metil	-11.3	-1.5	5	3.4	18.8			65.2	121
	MP2 metil	-14.7		4	3.1	51.7		20.9	59.2	117
	BSSE metil	-5.7								
	MP2 BSSE metil	-11.0		4	3.3		44.5	45.0	55.3	138
↑GC1↑	Abcc	-11.2	-4.6	13	3.4	53.7			54.3	86
	Abcc metil	-13.0	-4.2	8	3.4	48.5			58.3	126
	Aresp metil	-14.7	-6.2	9	3.4	36.8			76.5	112
	CH	-12.6	-7.6	15	3.3				27.2	77
	MP2	-16.0		5	3.1	49.1			50.2	112
	BSSE	-7.6								
	MP2 BSSE	-8.8		5	3.3	47.1			49.3	110
	MP2 metil	-19.8		2	3.1	56.0			55.0	116
	BSSE metil	-9.7								
	MP2 BSSE metil	-10.9		1	3.3	53.3			58.2	115
↑GG1↓	1	-8.1	-2.5	2	3.4	29.1	97.9	10.1	10.0	170
	1 metil	-9.7	-2.6	4	3.4	28.5	88.5	12.8	4.9	173
	Abcc	-14.3	-5.3	2	3.3	56.5	52.7	17.7	17.8	158
	Abcc metil	-16.4	-5.8	2	3.3	49.2	73.3	13.5	15.9	167
	Aresp	-12.7	-3.8	1	3.3	42.1	76.4	15.0	14.6	159
	Aresp metil	-16.6	-5.7	2	3.3	32.5	94.8	8.5	8.5	174
	CH	-15.1	-6.2	1	3.3	36.1	91.7	12.7	12.7	169
	CH metil	-14.9	-4.0	0	3.4	30.4	83.1	14.9	14.9	161
	MP2	-18.1		6	3.0	36.1	44.5	55.3		156
	BSSE	-9.2								
	MP2 metil	-21.9		1	3.1	91.6	58.3	9.9	9.9	166
	BSSE metil	-10.5								
↑GG2↓	1	-12.7	-7.2	12	3.5	92.9		15.0	15.0	34
	1 metil	-13.6	-6.8	5	3.4	83.5		21.4	21.4	35
	CH	-25.5	-17.5	15	3.6	82.3		21.7	22.0	44
	CH metil	-26.1	-15.8	9	3.4	65.6		31.0	31.0	44
	MP2	-26.4		17	3.4	93.5		14.6	14.6	50
	BSSE	-16.4								
	MP2 metil	-28.0		10	3.2	86.3		18.8	18.8	55
	BSSE metil	-15.6								

Tabla 3.16: Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares G-G y T-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	DA	6-6	5-5	61-52	62-52	λ
$\uparrow$ GG3 $\uparrow$	1	-11.1	-5.6	5	3.4	29.1	1.3	4.2	90.1	104
	1 metil	-12.5	-5.6	5	3.4	29.1		3.2	89.3	107
	Abcc	-16.0	-7.4	4	3.3	28.7	6.3	17.9	80.9	108
	Abcc metil	-18.0	-7.4	5	3.3	35.8		14.3	79.1	113
	Aresp	-15.4	-6.8	4	3.4	36.0		4.9	77.2	110
	Aresp metil	-18.3	-7.7	4	3.4	32.9		4.4	80.1	111
	CH	-21.4	-13.0	6	3.4	29.7	2.6	9.1	88.6	106
	CH metil	-21.9	-11.6	9	3.4	26.2	6.4	13.4	87.9	108
	MP2	-21.7		3	3.0	47.7		12.8	60.5	126
	BSSE	-12.1								
	MP2 BSSE	-13.6		8	3.3	50.8		11.4	54.6	127
	MP2 metil	-25.5		6	3.1	49.9		22.8	62.6	125
	BSSE metil	-13.6								
	MP2 BSSE metil	-15.1		8	3.3	46.8		13.4	63.9	122
$\uparrow$ TT1 $\downarrow$	1	-7.1	-1.8	5	3.4	49.1				155
	1 metil	-7.8	-1.7	4	3.4	57.6				158
	Abcc	-10.6	-3.5	8	3.3	55.6				153
	Abcc metil	-12.2	-3.6	8	3.4	74.2				164
	Aresp	-10.0	-2.9	8	3.3	62.3				154
	Aresp metil	-11.8	-3.6	9	3.3	56.9				164
	CH	-9.1	-2.0	2	3.4	55.1				143
	CH metil	-10.0	-1.7	5	3.4	64.5				112
	MP2	-12.4		11	3.1	61.3				160
	BSSE	-5.0								
	MP2 BSSE	-6.1		10	3.3	63.1				160
	MP2 metil	-15.9		12	3.1	57.7				161
	BSSE metil	-7.1								
	MP2 BSSE metil	-8.2		12	3.3	62.0				165
$\uparrow$ TT2 $\downarrow$	1	-6.1	-0.7	2	3.4	97.0				67
	1 metil	-7.3	-0.7	2	3.4	73.9				75
	Abcc	-11.8	-5.0	8	3.4	92.1				51
	Abcc metil	-14.2	-5.2	2	3.4	85.9				63
	Aresp	-10.7	-3.9	9	3.4	92.1				48
	Aresp metil	-12.7	-3.8	2	3.4	72.5				60
	CH	-10.7	-4.0	10	3.4	62.7				61
	CH metil	-10.0	-1.1	5	3.5	66.7				63
	MP2	-12.9		12	3.2	84.0				59
	BSSE	-5.7								
	MP2 metil	-14.5		1	3.2	55.0				52
	BSSE metil	-6.2								
	MP2 BSSE metil	-7.2		0	3.5	73.1				53

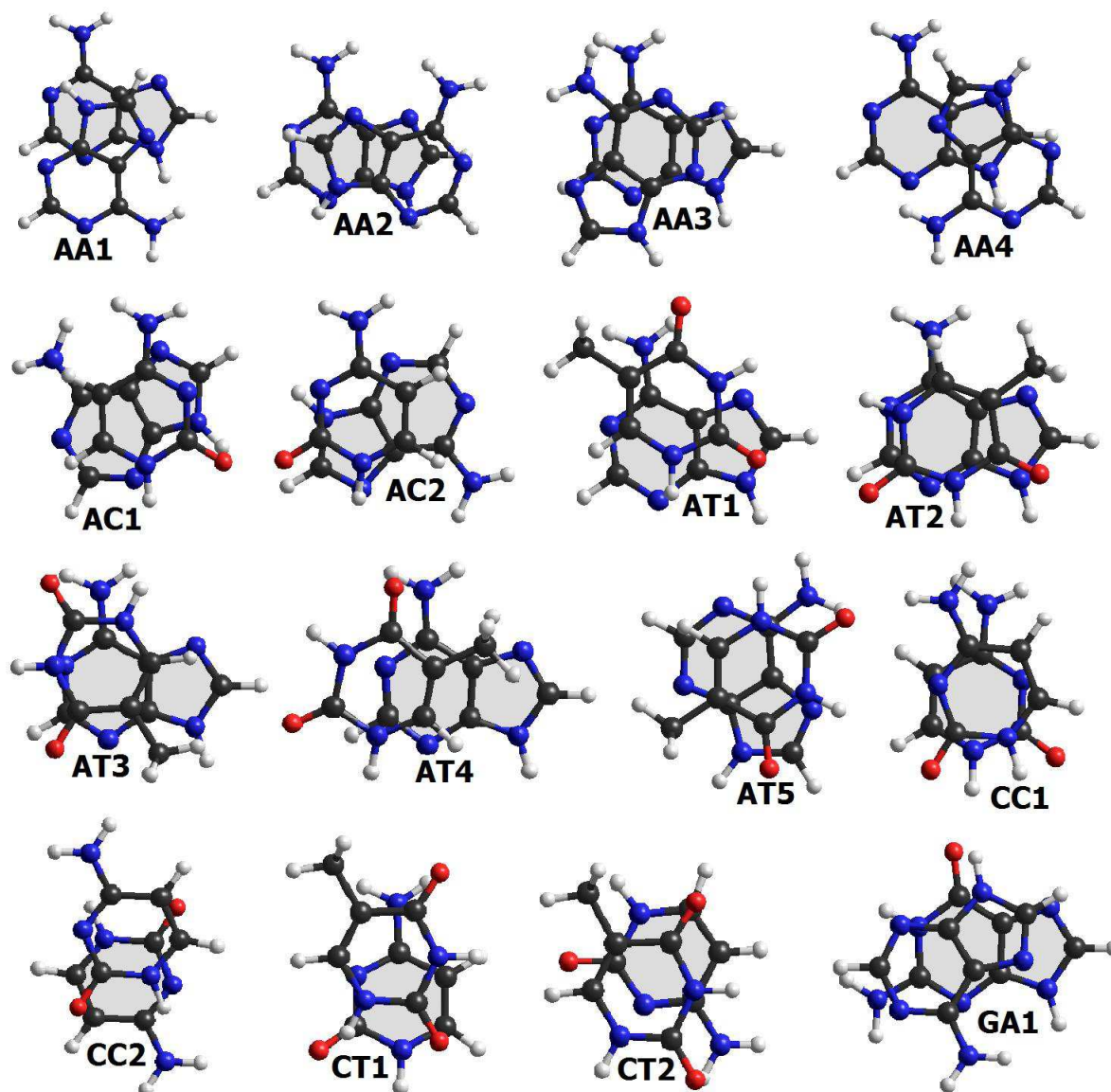


Figura 3.4: Mínimos locales de pares de bases en posiciones apiladas, correspondientes a los pares presentados en las tablas 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14. Las bases cuyos centros están sombreados se encuentran detrás de las bases con centros sin sombra. Los pares de bases en estas figuras corresponden a las posiciones obtenidas después de los cálculos de minimización de energía con el potencial Poltev, las disposiciones de las bases obtenidas por los demás métodos presentan pequeñas desviaciones y rotaciones con respecto a éstas, sin embargo, las diferencias existentes no serían apreciables en las figuras. Algunas de las características diferentes se presentan en las tablas.

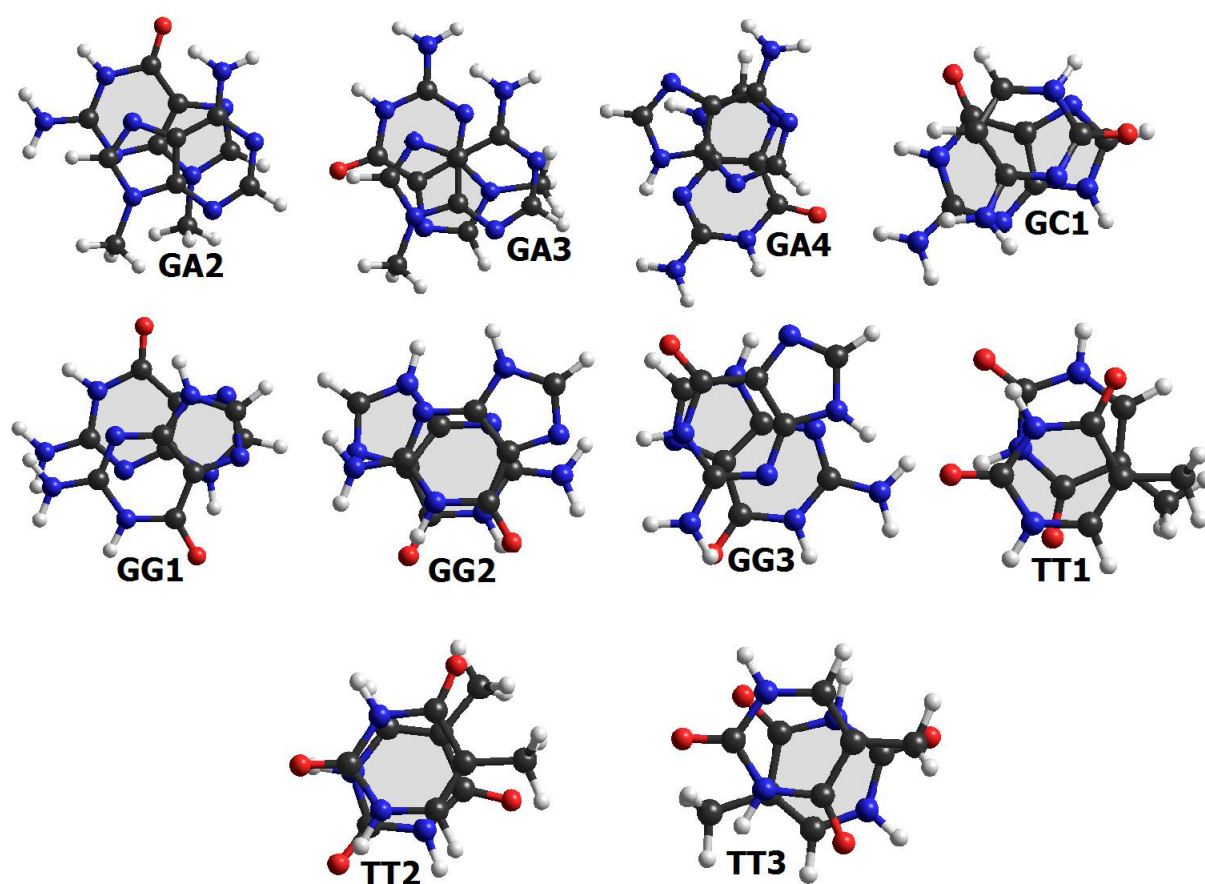


Figura 3.5: Mínimos locales de pares de bases en posiciones apiladas, correspondientes a los pares presentados en las tablas 3.14, 3.15, 3.16. La descripción de las figuras es la misma que la presentada en la fig. 3.4

Tabla 3.17: Mínimos locales de energía de pares de bases apilados. Resultados para pares T-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	DA	6-6	5-5	61-52	62-52	λ
↑TT3↑	1	-6.5	-1.4	3	3.5	54.8				160
	1 metil	-7.9	-1.4	0	3.4	55.8				178
	Abcc	-11.2	-4.3	0	3.4	78.1				180
	Abcc metil	-14.4	-5.4	0	3.4	86.7				180
	Aresp	-10.1	-3.2	0	3.4	74.5				180
	Aresp metil	-12.9	-4.1	0	3.4	68.9				180
	CH	-10.0	-3.5	0	3.4	53.1				171
	CH metil	-11.8	-3.2	3	3.4	38.2				179
	MP2	-11.3		0	3.2	89.6				180
	BSSE	-4.6								
	MP2 BSSE	-5.6		0	3.5	67.7				180
	MP2 metil	-14.4		0	3.3	55.8				180
	BSSE metil	-6.8								
	MP2 BSSE metil	-7.6		0	3.5	53.7				180

Nomenclatura:

↑↑ y ↑↓ indican pares en posición paralela y anti paralela, respectivamente.

DP distancia entre los anillos de la bases (en Å)

6-6, 5-5, 61-52 y 52-61 corresponde al porcentaje promedio de superposición de los anillos de las bases, respectivamente.

λ valor del ángulo (en grados) formado por los átomos que participan en los enlaces glicosídicos.

Los valores de energía obtenidas con MP2 y MP2 metil volvieron a ser grandes pero al ser corregidos aplicando BSSE se observó que la energía obtenida está más cercana a los valores de 1 sin que sus posiciones fueran significativamente alteradas.

Ambos métodos (MM y MC) presentan excepciones para algunos pares, como por ejemplo ↑AA4↑ que no pudo ser reproducido por Aresp, ↑AT3↓ que no se obtuvo con CH, ↑CC1↓ que no se obtuvo ni con Abcc ni con Aresp, ↑CT2↑ que no se reprodujo con Abcc, Aresp y MP2, entre otros. Estos pares después de la minimización adoptaron otras posiciones e incluso algunos de ellos formaron pares en plano y perpendiculares. Es interesante mencionar que la posición mutua de las bases es parecida para la mayoría de resultados obtenidos con los diferentes campos de fuerzas, a pesar de las diferencias en las cargas de los átomos, y en particular para los resultados con MC en prácticamente todos los pares. Estas diferencias no son mostradas en las figs. 3.4 y 3.5, porque sólo pueden ser apreciadas al medir las distancias interatómicas.

Algunos resultados de este conjunto de mínimos pudieron ser utilizados para compararlos con pares apilados en posiciones provenientes de dinucleósidos (dDMP) encontrados en diferentes conformaciones de fragmentos del ADN. Ésto con el fin de comparar las energías y posiciones mutuas de las bases de los ácidos nucleicos en mínimos de energía calculados con estructuras experimentales y con resultados de DFT (PW91PW91/DZVP)[74].

Dentro de los resultados se encontró que para secuencias de bases apiladas Purina-Pirimidina y Pirimidina-Pirimidina, el mínimo de energía calculado sin restricciones permanecían cerca de la posición inicial de las bases dentro del dinucleósido original dDMP, obtenido mediante DFT, incluso cuando los dinucleótidos provienen de diferentes familias del ADN. Por otro lado, para secuencias Purina-Pirimidina y Purina-Purina, el hecho importante es que se encontró una superposición sustancial entre los anillos de las bases. En consecuencia, estos resultados demuestran que la energía y la geometría de los pares de bases en algunos dinucleótidos optimizados son pare-

cidas a sus correspondientes mínimos de pares de bases apilados. Algunos de estos dinucleótidos representativos se muestran en la tabla 3.18

Tabla 3.18: Energía de interacción en kcal/mol y ángulos entre el enlace $N9 - CH_3$ de una de las bases y el enlace $N1 - CH_3$ o $N9 - CH_3$ de la otra en varias posiciones mutuales de las bases calculas mediante los métodos MM y MC.

BASE SEQUENCE	MÉTODO	dDMP	MM	MM ϖ	MM $_z$	MP2	MP2 ϖ
G-A	E_{MM}	-10.0	-8.5	-8.5	-8.5	-10.6	-10.5
	E_{MP2}	-8.7	-6.2	-6.2	-6.0	-9.5	-7.8
	ϖ	37.6	38.1	36.8	36.9	47.8	38.5
A-T	E_{MM}	-4.4	-6.4	-6.3	-6.0	-6.6	-5.8
	E_{MP2}	-3.4	-5.4	-5.3	-5.1	-6.1	-6.0
	ϖ	29.5	22.2	28.7	28.7	21.7	27.2
A-C	E_{MM}	-3.1	-6.5	-4.7	-4.1	-3.8	-3.8
	E_{MP2}	-3.9	-5.1	-3.4	-2.2	-5.2	-4.9
	ϖ	36.2	98.7	37.3	36.6	32.6	39.1

Nomenclatura:

E_{MM} y E_{MP2} son valores de energía calculados con el CF Poltev de MM y MP2/6-31G(d,p), respectivamente.

ϖ es el ángulo entre el enlace $N9 - CH_3$ de una de las bases y el enlace $N1 - CH_3$ o $N9 - CH_3$.

dDMP Valores para la geometría de las bases y posiciones mutuales en la optimización de los dinucleótidos mediante DFT.

MM y MP2 son los valores de los mínimos de energía calculados mediante estos métodos.

Las columnas con subíndice ϖ se refieren al valor del mínimo de energía con ϖ fijo al valor correspondiente obtenido en los cálculos con DFT (dDMP).

La columna con subíndice Z se refiere al valor del mínimo de energía con la distancia entre los planos de las bases fijas al valor correspondiente obtenido en los cálculos con DFT (dDMP).

Como se puede observar en la tabla 3.18, para el par G-A el ángulo entre el enlace glicosídico y la posición mutual de las bases están muy cerca del mínimo local de energía obtenido con MM, ver fig. 3.6. La posición del mínimo local obtenido mediante MP2 es un poco diferente de los mencionados arriba, pero los valores de energía de interacción de MP2 correspondientes a las posiciones mutuales de las bases obtenidas con DFT y al mínimo de MM, son suficientemente fuertes como para contribuir a la estabilidad de la conformación del dDMP. Para el segundo par apilado A-T, los mínimos locales de energía de MM y MP2 son muy cercanos unos a otros e incluso parecidos al encontrado en dApdT (dDMP) obtenido con DFT, así como con esta secuencia encontrada en cristales de doble cadena, ver fig. 3.7. La secuencia A-C corresponde al caso donde el mínimo obtenido con MP2 permanece cerca de la posición en la estructura del dinucleótido (dDMP), mientras que el mínimo obtenido con MM difiere sustancialmente de este, pero ambos tipos de cálculos demuestran la contribución de las interacciones base-base en las estructuras formadas en los dinucleótidos (dDMP).

3.1.3. Mínimos locales de energía de interacción de pares de bases con un enlace H y una inclinación en los palnos promedio que contienen a sus átomos entre 60 y 90°.

En 2001 se encontró un nuevo tipo de mínimos de energía de interacciones base-base, a través de cálculos de MM con dos diferentes campos de fuerzas [9, 22, 82]. Estos mínimos corresponden a la disposición mutua de las bases interaccionando mediante un puente de hidrógeno y con una

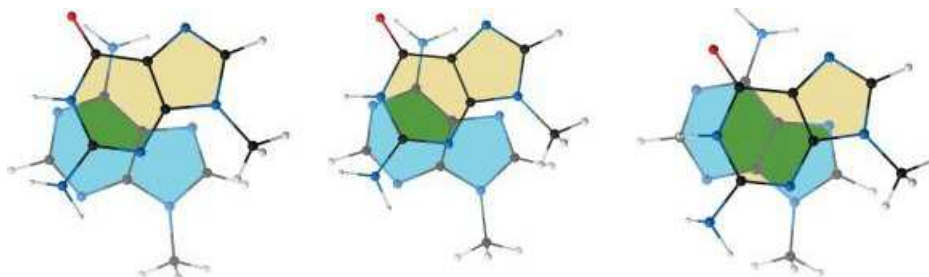


Figura 3.6: Arreglo de las bases G-A. A la izquierda: en las posiciones correspondientes a las posiciones mutuales de las bases obtenidas con DFT. En el centro: mínimo de energía de interacción entre las bases calculada por MM. A la derecha: mínimo de energía obtenido con MP2. Bases con color azul en sus anillos se encuentran detrás de las bases con color amarillo en sus anillos, con color verde se muestra el área de la superposición de los anillos.

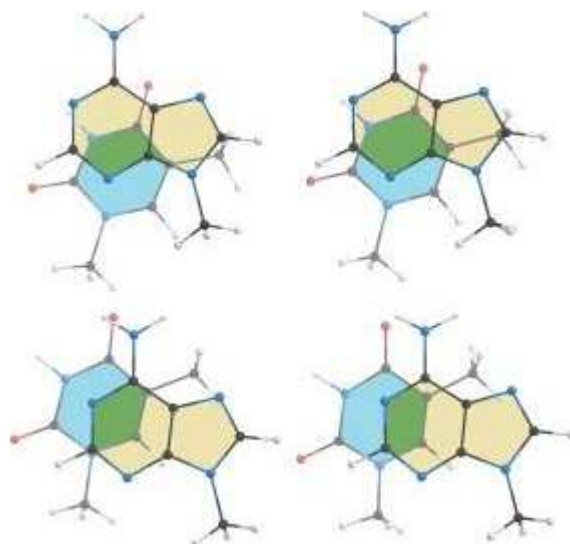


Figura 3.7: Arreglo de las bases A-T. A la izquierda arriba: posición correspondiente a la cadena doble observada en cristales. Arriba a la derecha: resultado de optimización con DFT (conformación correspondiente a la familia B1). Abajo a la izquierda: mínimo de energía de interacción calculado con MM. Abajo a la derecha: mínimo de energía obtenido con MP2. Designaciones de los colores de las bases como en la fig. 3.6.

inclinación de los planos promedio que contienen a sus átomos entre 60° y 90° . En este trabajo nos referiremos a este tipo de pares como pares "*casiperpendiculares*" (forma-T). Esta disposición mutua no puede ser observada en sistemas simples tales como los que contienen a las bases en soluciones, cristales o en fase gaseosa. Sin embargo, las posiciones cercanas a estos mínimos pueden ser importantes para las interacciones durante los procesos genéticos. Aquí se discuten dos problemas relativos a estos mínimos: primero si la existencia de un mínimo depende de los parámetros del campo de fuerzas, y segundo, si estos mínimos pueden ser reproducidos mediante cálculos correlacionados *ab initio*.

Durante este trabajo, se recalcularon algunos de los mínimos de la forma T usando los campos de fuerzas de MM y el programa de MC utilizado para los otros mínimos. Todos los pares calculados con MM se pudieron reproducir con la mayoría de los diferentes campos de fuerza, no así con métodos de MC. Los mínimos encontrados por ambos métodos (MM y MC) se presentan en las tablas 3.19, 3.20 y 3.21. La nomenclatura nuevamente corresponde a la descrita al final de la tabla 3.6. Estos se pueden observar en la fig. 3.8.

Como se puede observar en las tablas 3.19, 3.20 y 3.21 el valor de la energía y la disposición de las bases varía muy poco entre pares de bases metiladas y sin metilar (diferencias menores a 1 kcal/mol en la mayoría de los pares y no mayores a 2 kcal/mol, en general), sin depender del método utilizado. Al hacer la comparación entre resultados obtenidos con MM, se observa que AMBER presentan valores de energía más grandes, pues como ya se ha venido mencionando el valor de su energía electrostática es mayor. CH no pudo reproducir varios de estos mínimos y algunos de los que sí se obtuvieron tienen valores de energía muy grandes, incluso mayores a los obtenidos para pares en plano, lo que da indicios de que este CF no describe correctamente este tipo de interacciones entre las bases nitrogenadas. Los ángulos medidos entre los anillos también son diferentes, la mayor diferencia entre ellos es de 20° , pero la mayoría de los resultados presentan diferencias menores a 10° . También existen diferencias en las longitudes de enlace de hidrogeno, pero estas diferencias son menores a $0,2\text{\AA}$ en todos los casos.

Respecto a los resultados obtenidos con MC, se observa el mismo comportamiento que en los otros pares de bases (planos y apilados) al realizar los cálculos sin aplicar BSSE y al aplicarlo. Los valores de energía realizados con BSSE son más cercanos a 1 y las longitudes de los enlaces de hidrogeno son mayores a los obtenidos con MM. Existen algunos mínimos que sólo pudieron encontrarse con las bases metiladas, varios pares antes de ser metilados iban a posiciones con enlaces en N1-H1 (para pirimidinas) o N9-H9 (para purinas) después de su minimización, situación imposible dentro de las cadenas de ADN Y ARN.

Las diferencias significativas en la geometría de esta serie de pares calculadas con los métodos de MM con diferentes parámetros y con método de MC plantean la necesidad de considerar dentro de MM los efectos cuánticos específicos. En particular, a la movilidad de los grupos aminos y la deslocalización de los electrones entre los anillos aromáticos de las bases. Estos efectos pueden ser tomados en cuenta introduciendo términos correspondientes adicionales a la expresión de la energía total de interacción, los cuales no se consideran en ninguno de los métodos actuales de MM. En conclusión, de manera general se puede hablar de la existencia de estos mínimos de energía cuyo estudio es importante, sobre todo para conocer las consecuencias que éstos puedan traer a los seres vivos.

Tabla 3.19: Mínimos locales de energía de pares de bases con un enlace de hidrógeno "casiperpendiculares". Resultados para pares A-A, A-C y A-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)
AA1	1	-7.9	-3.3	60	N6-H62...N3	2.90	1.92
	1 metil	-8.9	-3.5	64		2.90	1.92
	Abcc	-12.8	-12.2	63		2.96	1.99
	Abcc metil	-9.6	-5.8	63		2.96	1.96
	Aresp	-10.1	-6.7	53		2.97	2.00
	Aresp metil	-10.3	-6.3	65		2.98	1.96
	CH metil	-12.2	-8.2	94		2.99	1.98
	MP2	-13.2		67		3.01	2.07
	BSSE	-7.9					
	MP2 BSSE	-9.0		84		3.09	2.17
	MP2 metil	-12.8		80		3.11	2.11
	BSSE metil	-6.4					
	MP2 BSSE metil	-7.5		80		3.12	2.12
AC1	1	-8.1	-3.5	92	N1...H41-N4	2.99	1.98
	1 metil	-8.6	-3.8	92		3.01	2.00
	Abcc	-8.6	-4.3	87		3.08	2.07
	Abcc metil	-8.9	-3.8	85		3.06	2.05
	Aresp	-8.8	-4.5	86		3.05	2.04
	Aresp metil	-9.5	-4.7	85		3.04	2.03
	CH metil	-12.0	-6.6	65		3.16	2.20
	MP2	-12.7		64		3.06	2.10
	BSSE	-5.9					
	MP2 metil	-13.5		72		3.04	2.07
	BSSE metil	-6.3					
	MP2 BSSE metil	-7.1		72		3.24	2.24
AC2	1 metil	-8.5	-3.8	78	N6-H61...O2	2.92	1.92
	Abcc metil	-8.8	-6.5	78		2.85	1.83
	Aresp metil	-9.1	-6.7	96		2.87	1.85
	MP2 BSSE metil	-8.1		71		2.98	1.98
AC3	1	-8.4	-4.1	64	N3...H42-N4	2.87	1.94
	1 metil	-8.9	-3.9	66		2.88	1.94
	Abcc	-10.0	-8.9	71		2.94	1.97
	Abcc metil	-10.4	-7.3	53		2.97	1.90
	Aresp	-10.8	-10.2	88		2.95	2.00
	MP2	-14.0		89		3.04	2.17
	BSSE	-10.0					
	MP2 BSSE	-10.2		87		3.10	2.23
AT1	1	-7.7	-2.8	73	O4...H61-N6	2.92	1.92
	1 metil	-8.0	-3.0	75		2.93	1.93
	Abcc	-9.0	-6.5	75		2.87	1.87
	Abcc metil	-9.3	-6.3	73		2.89	1.89
	Aresp	-8.6	-6.0	74		2.90	1.89
	Aresp metil	-8.5	-5.3	72		2.92	1.92
	CH	-7.5	-4.5	76		2.90	1.90
	CH metil	-9.0	-5.1	75		2.98	1.98
	MP2	-11.1		85		2.97	1.99
	BSSE	-6.1					
	MP2 BSSE	-6.6		88		3.03	2.03
	MP2 metil	-11.7		65		3.10	2.15
	BSSE metil	-5.3					

Tabla 3.20: Mínimos locales de energía de pares de bases con un enlace de hidrógeno "casiperpendiculares". Resultados para pares A-T, C-C y C-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)
AT1	MP2 BSSE metil	-6.4		90		3.03	2.03
AT2	1	-7.8	-2.6	71	O4...H62-N6	2.90	1.93
	1 metil	-8.1	-2.7	70		2.91	1.93
	Abcc	-11.2	-8.4	71		2.84	1.85
	Abcc metil	-11.4	-8.0	66		2.85	1.87
	Aresp	-11.0	-8.1	71		2.86	1.87
	Aresp metil	-10.7	-7.0	65		2.89	1.91
	MP2	-12.6		87		3.06	2.06
	BSSE	-6.3					
	MP2 BSSE	-6.9		86		3.12	2.12
	MP2 metil	-13.1		84		3.07	2.08
	BSSE metil	-6.3					
	MP2 BSSE metil	-6.9		87		3.14	2.14
CC1	1	-13.0	-9.1	94	N3...H41-N4	2.95	1.95
	1 metil	-13.6	-9.4	96		2.95	1.95
	Aresp	-11.7	-8.4	77		3.05	2.05
	Aresp metil	-13.5	-9.7	76		3.04	2.03
	CH	-18.3	-15.6	91		3.12	2.13
	MP2	-15.5		58		3.02	2.05
	BSSE	-8.4					
	MP2 BSSE	-9.3		61		3.14	2.16
	MP2 metil	-16.2		51		3.03	2.06
	BSSE metil	-8.6					
	MP2 BSSE metil	-9.5		63		3.16	2.18
CC2	1 metil	-12.4	-7.9	89	N4-H4...O2	2.96	1.96
	Abcc metil	-13.3	-10.2	84		2.86	1.85
	Aresp metil	-14.0	-10.9	81		2.88	1.87
	MP2 metil	-17.7		53		2.92	1.94
	BSSE metil	-10.1					
	MP2 BSSE metil	-11.1		71		2.98	1.98
CT1	1	-7.7	-3.5	93	O4...H42-N4	2.88	1.90
	1 metil	-7.7	-3.4	95		2.88	1.91
	Abcc	-10.1	-9.2	99		2.82	1.84
	Abcc metil	-10.3	-9.2	99		2.82	1.84
	Aresp	-9.0	-7.9	94		2.85	1.87
	Aresp metil	-9.3	-8.1	94		2.84	1.86
	CH	-10.4	-7.9	61		2.92	2.13
	CH metil	-9.2	-5.5	45		3.41	3.32
	MP2	-9.6		99		3.00	2.02
	BSSE	-6.0					
	MP2 BSSE	-6.3		78		3.08	2.09
	MP2 metil	-9.7		91		3.01	2.05
	BSSE metil	-5.9					
	MP2 BSSE metil	-6.3		92		3.07	2.09

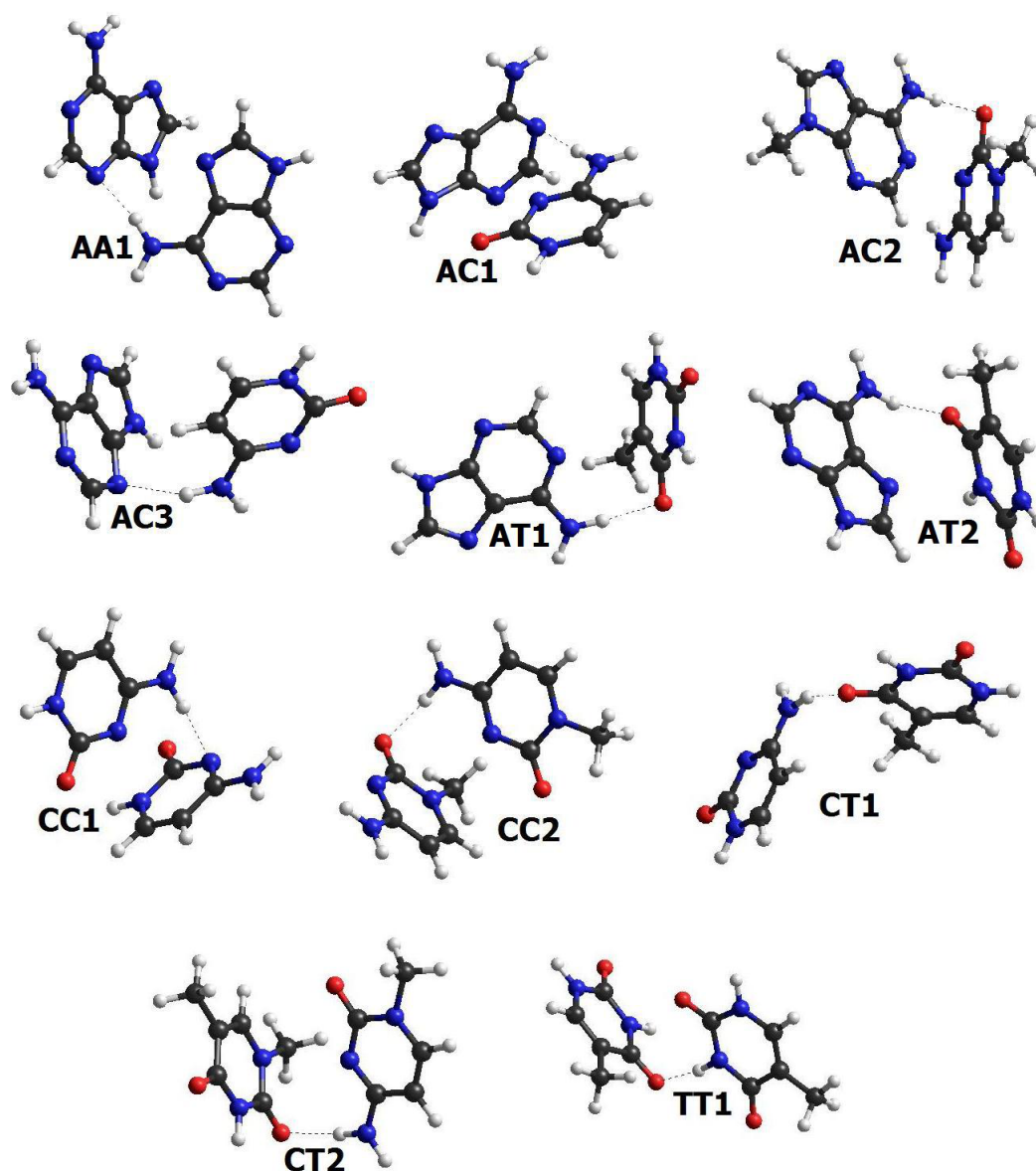


Figura 3.8: Mínimos locales de energía de interacción de pares de bases perpendiculares con un enlaces de hidrógeno (N-H...N o N-H...O), correspondientes a los presentados en las tablas 3.19, 3.20 y 3.21. Los pares de bases en estas figuras corresponden a las posiciones obtenidas después de los cálculos de minimización de energía con el potencial Poltev. Existen algunas diferencias entre estas disposiciones de las bases y las obtenidas por los demás métodos, pero no pueden ser observadas en las figuras. Algunas de estas características se presentan en las tablas correspondientes.

Tabla 3.21: Mínimos locales de energía de pares de bases con un enlace de hidrógeno "casiperpendiculares". Resultados para pares C-T y T-T.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)
CT2	1 metil	-10.7	-5.6	90	O2...H41-N4	3.02	2.02
	Abcc metil	-14.5	-11.0	77		2.87	1.88
	Aresp metil	-13.5	-9.9	75		2.91	1.92
	MP2 BSSE metil	-10.2		62		3.07	2.10
TT1	1	-6.7	-1.9	77	N3-H3...O4	2.93	1.92
	1 metil	-6.9	-1.9	78		2.93	1.92
	Abcc	-8.4	-6.4	86		2.85	1.88
	Abcc metil	-8.2	-5.9	86		2.86	1.88
	Aresp	-8.5	-6.5	82		2.85	1.88
	Aresp metil	-8.4	-6.2	84		2.86	1.87
	CH	-7.0	-5.1	78		2.84	1.84
	CH metil	-8.1	-6.1	87		2.84	1.85
	MP2	-9.7		80		2.89	1.91
	BSSE	-5.2					
	MP2 BSSE	-6.4		56		3.00	1.98
	MP2 metil	-9.8		80		2.89	1.91
	BSSE metil	-5.2					
	MP2 BSSE metil	-5.9		57		2.99	1.97

3.1.4. Comparación entre mínimos locales de energía en diferentes disposiciones: en plano con dos enlaces hidrógeno, apilados y "casiperpendiculares" con un enlace hidrógeno.

Después de obtener una gran cantidad de mínimos locales de energía de interacción de las bases de ácidos nucleicos para los pares de bases en las tres disposiciones que se han venido trabajando: pares de bases interaccionando con dos enlaces hidrógeno, pares apilados y pares con un enlace hidrógeno en posiciones "casiperpendiculares", surgió la inquietud por llevar a cabo un análisis y una comparación entre ellos.

Para llevar a cabo esta comparación se tuvieron que tomar por separado los mínimos con bases metiladas (ésto es, con un grupo metil CH_3 en el lugar donde la base hace el enlace glicosídico con el azúcar en la cadena de ADN: N9 para adenina y guanina y en N1 para timina y citosina) y los mínimos con bases sin metilar. Pues recordando un poco los resultados expuestos en las secciones pasadas, existen casos para algunos de los mínimos apilados y algunos mínimos perpendiculares donde hubo necesidad de tomar a las bases metiladas debido a que sin el grupo metil en ocasiones el mínimo correspondiente simplemente no se encontraba o cambiaba a una posición donde existía un enlace hidrógeno donde participaba el átomo hidrógeno unido al átomo que hace el enlace glicosídico (situación imposible dentro de la cadena). Las tablas de comparación se presentan a continuación:

De los datos obtenidos hasta ahora y que han sido comparados se confirmó que, en general los mínimos más profundos corresponden a las interacciones de las bases con dos enlaces hidrógeno. Después de estos, se esperaba encontrar a los mínimos de los pares apilados, sin embargo, se observó que existen mínimos en posiciones perpendiculares muy cercanas a los valores de energía de pares apilados, e incluso algunos de ellos son un poco más profundos. Este último es un resultado muy interesante, pues aumenta la probabilidad de encontrar estas disposiciones de las bases interaccionando en la cadena del ADN.

Tabla 3.22: Comparación entre tres tipos diferentes de mínimos locales de energía de interacción entre las bases (con dos enlaces-H, apilados y con un enlace-H en posición casi perpendicular). Valores de energía para las bases adenina-adenina y adenina-citosina.

BASES	$E(kcal/mol)$					
adenina adenina	1	Abcc	Aresp	CH	MP2 BSSE	MP2 _{BSSE}
N6-H61...N1, N1...H61-N6	-11.3	-9.9	-9.5	-9.3	-11.7	-11.8
N7...H61-N6, N6-H62...N1	-11.2	-11.2	-10.9	-11.7	-10.9	-11.1
N7...H62-N6, N6-H62...N7	-11.1	-12.2	-11.9	-13.2	-10.0	-10.3
↑AA2↓	-7.9	-8.9	-10.3	-12.9	-6.9	-8.2
↑AA4↑	-7.0	-9.4	-	-12.9	-7.1	-8.3
↑AA1↓	-6.0	-9.4	-8.7	-10.6	-6.7	-8.0
N6-H62...N3	-7.9	-12.8	-10.1	-	-7.9	-9.0
9-metiladenina 9-metiladenina						
N6-H61...N1, N1...H61-N6	-11.3	-9.9	-9.1	-9.3	-11.0	-11.2
N7...H61-N6, N6-H62...N1	-11.3	-11.1	-10.1	-11.7	-11.0	-10.7
N7...H62-N6, N6-H62...N7	-11.2	-12.0	-10.9	-12.9	-9.7	-10.0
↑AA2↓	-9.0	-10.9	-12.0	-13.5	-8.0	-9.4
↑AA4↑	-7.8	-11.5	-11.5	-12.5	-7.8	-9.3
↑AA1↓	-7.6	-11.8	-11.4	-11.1	-7.4	-8.6
N6-H62...N3	-8.9	-9.6	-10.3	-12.2	-6.4	-7.5
adenina citosina						
N6-H61...N3, N1...H41-N4	-13.5	-12.1	-11.2	-11.0	-13.9	-14.1
N6-H62...N3, N7...H41-N4	-13.2	-13.4	-12.6	-13.1	-13.3	-13.5
↑AC2↑	-	-10.9	-11.0	-15.6	-9.5	-
↑AC1↓	-	-10.9	-10.7	-15.4	-	-
N3...H42-N4	-8.4	-10.0	-10.8	-	-10.0	-10.2
N1...H41-N4	-8.1	-8.6	-8.8	-	-5.9	-
N6-H61...O2	-	-	-	-	-	-
9-metiladenina 1-metilcitosina						
N6-H61...N3, N1...H41-N4	-13.5	-12.4	-11.6	-11.5	-13.4	-13.6
N6-H62...N3, N7...H41-N4	-13.3	-13.6	-12.4	-13.1	-13.1	-13.3
↑AC2↑	-10.1	-12.5	-13.3	-15.3	-9.8	-11.0
↑AC1↓	-10.3	-12.2	-13.6	-15.2	-9.2	-10.5
N3...H42-N4	-8.9	-10.4	-	-	-	-
N1...H41-N4	-8.6	-8.9	-9.5	-12.0	-13.4	-7.1
N6-H61...O2	-8.5	-8.8	-9.1	-	-	-8.1

Tabla 3.23: Comparación entre tres tipos diferentes de mínimos locales de energía de interacción entre las bases (con dos enlaces-H, apilados y con un enlace-H en posición casi perpendicular). Valores de energía para las bases adenina-timina, citosina-citosina y citosina-timina.

BASES	$E(kcal/mol)$					
adenina timina	1	Abcc	Aresp	CH	MP2 BSSE	MP2 _{BSSE}
N6-H62...O4, N7...H3-N3	-12.4	-13.8	-13.8	-13.3	-13.1	-13.4
N7...H3-N3, N6-H62...O2	-12.3	-13.7	-14.0	-12.9	-13.0	-13.2
N6-H61...O4, N1...H3-N3	-11.8	-12.5	-12.1	-11.6	-12.3	-12.6
N1...H3-N3, N6-H61...O2	-11.3	-12.3	-12.1	-11.2	-12.1	-12.4
↑AT5↑	-7.9	-12.3	-11.4	-13.2	-6.3	-7.5
↑AT1↓	-7.3	-12.0	-10.8	-12.5	-6.5	-7.7
O4...N6-H62	-7.8	-11.2	-11.0	-	-6.3	-6.9
O4...N6-H61	-7.7	-9.0	-8.6	-7.5	-6.1	-6.6
9-metiladenina 1-metiltimina						
N6-H62...O4, N7...H3-N3	-12.6	-13.6	-13.3	-13.8	-13.0	-13.3
N7...H3-N3, N6-H62...O2	-12.5	-13.7	-13.5	-13.6	-12.8	-13.1
N6-H61...O4, N1...H3-N3	-11.9	-12.5	-11.9	-12.0	-12.2	-12.4
N1...H3-N3, N6-H61...O2	-11.4	-12.5	-12.0	-12.0	-11.8	-12.1
↑AT5↑	-9.1	-13.5	-13.2	-13.2	-8.0	-9.3
↑AT1↓	-8.5	-13.4	-13.0	-13.9	-7.8	-9.1
O4...N6-H62	-8.1	-11.4	-10.7	-	-6.3	-6.9
O4...N6-H61	-8.0	-9.3	-8.5	-9.0	-5.3	-6.4
citosina citosina						
N3...H41-N4, N4-H41...N3	-17.0	-17.8	-14.5	-16.6	-17.7	-17.9
↑CC2↑	-12.1	-	-11.4	-20.7	-6.4	-7.3
↑CC1↓	-11.5	-	-	-17.0	-	-
N3...H41-N4	-13.0	-	-11.7	-18.3	-8.4	-9.3
N4-H41...O2	-	-	-	-	-	-
1-metilcitosina 1-metilcitosina						
N3...H41-N4, N4-H41...N3	-17.1	-18.8	-15.7	-18.0	-17.2	-17.4
↑CC2↑	-13.2	-	-	-23.8	-	-7.6
↑CC1↓	-12.7	-11.3	-14.3	-20.9	-6.8	-8.0
N3...H41-N4	-13.6	-	-13.5	-22.0	-8.6	-9.5
N4-H41...O2	-12.4	-13.3	-14.0	-	-10.1	-11.1
citosina timina						
N3...H3-N3, N4-H41...O4	-12.1	-12.2	-11.3	-10.1	-10.9	-11.3
N3...H3-N3, N4-H41...O2	-11.1	-11.7	-11.1	-9.5	-10.6	-11.0
↑CT2↑	-9.0	-	-	-14.3	-	-
↑CT1↓	-8.6	-12.6	-11.9	-14.3	-7.3	-
O4...H42-N4	-7.7	-10.1	-9.0	-10.4	-6.0	-6.3
O2...H41-N4	-	-	-	-	-	-
1-metilcitosina 1-metiltimina						
N3...H3-N3, N4-H41...O4	-12.2	-12.1	-11.6	-10.4	-10.4	-11.3
N3...H3-N3, N4-H41...O2	-11.3	-11.7	-11.6	-10.9	-10.4	-10.8
↑CT2↑	-10.0	-	-	-15.6	-8.7	-
↑CT1↓	-9.6	-14.3	-15.0	-15.3	-8.0	-9.0
O4...H42-N4	-7.7	-10.3	-9.3	-9.2	-5.9	-6.3
O2...H41-N4	-10.7	-14.5	-13.5	-	-	-10.2

3.1. MÍNIMOS LOCALES DE ENERGÍA DE INTERACCIÓN ENTRE LAS BASES

Tabla 3.24: Comparación entre tres tipos diferentes de mínimos locales de energía de interacción entre las bases (con dos enlaces-H, apilados y con un enlace-H en posición casi perpendicular). Valores de energía para las bases guanina-adenina, guanina-citosina, guanina-guanina y guanina-timina.

BASES	$E(kcal/mol)$					
	1	Abcc	Aresp	CH	MP2 BSSE	MP2 _{BSSE}
guanina adenina						
O6...H61-N6, N1-H1...N1	-14.2	-12.9	-13.9	-13.9	-14.8	-15.2
N1-H1...N7, O6...H62-N6	-13.2	-15.4	-17.0	-18.0	-14.2	-14.5
N3...H61-N6, N2-H21...N1	-13.0	-11.2	-9.7	-11.5	-10.4	-10.5
N2-H22...N7, N3...H62-N6	-12.5	-12.9	-11.5	-14.0	-9.7	-9.9
↑GA3↑	-9.5	-12.4	-12.4	-17.1	-9.8	-11.0
↑GA1↑	-10.1	-12.3	-12.9	-16.4	-8.6	-
↑GA2↓	-6.3	-13.3	-13.3	-15.9	-7.0	-8.0
9-metilguanina 9-metiladenina						
O6...H61-N6, N1-H1...N1	-14.3	-13.0	-13.8	-13.9	-14.6	-14.9
N1-H1...N7, O6...H62-N6	-13.3	-15.2	-16.2	-17.3	-14.2	-14.5
N3...H61-N6, N2-H21...N1	-13.4	-12.0	-10.3	-12.0	-10.1	-10.4
N2-H22...N7, N3...H62-N6	-13.0	-14.2	-11.7	-14.6	-9.4	-9.8
↑GA3↑	-10.7	-13.9	-14.9	-19.2	-9.5	-11.2
↑GA1↑	-11.0	-14.3	-15.2	-16.5	-10.7	-12.2
↑GA2↓	-7.4	-14.6	-13.0	-18.2	-8.6	-9.8
guanina citosina						
O6...H41-N4, N2-H21...O2	-25.0	-24.4	-23.9	-24.0	-23.8	-24.0
N1-H1...O2, N2-H21...N3	-17.5	-14.2	-14.2	-	-	-12.4
N2-H21...N3, N3...H41-N4	-16.6	-14.4	-11.6	-14.7	-12.7	-12.9
↑GC1↑	-	-11.2	-	-12.6	-7.6	-8.8
9-metilguanina 1-metilcitosina						
O6...H41-N4, N2-H21...O2	-25.1	-25.0	-24.6	-24.7	-23.6	-23.8
N1-H1...O2, N2-H21...N3	-17.7	-	-16.4	-	-	-
N2-H21...N3, N3...H41-N4	-16.8	-15.3	-13.5	-16.6	-12.5	-12.8
↑GC1↑	-	-13.0	-14.7	-	-9.7	-10.9
guanina guanina						
O6...H1-N1, N1-H1...O6	-20.5	-21.5	-21.5	-22.5	-21.5	-21.7
N7...H1-N1, O6...H21-N2	-18.5	-15.4	-15.2	-18.2	-16.4	-16.8
N2-H21...N7, N1-H1...O6	-16.8	-	-13.6	-	-	-
N2-H22...N3, N3...H22-N2	-13.3	-12.0	-9.0	-11.0	-8.8	-9.0
↑GG2↓	-12.7	-	-	-25.5	-16.4	-
↑GG3↑	-11.1	-16.0	-15.4	-21.4	-12.1	-13.6
↑GG1↓	-8.1	-14.3	-12.7	-15.1	-9.2	-
9-metilguanina 9-metilguanina						
O6...H1-N1, N1-H1...O6	-20.5	-21.6	-24.0	-22.1	-21.4	-21.9
N7...H1-N1, O6...H21-N2	-18.6	-15.4	-15.4	-17.8	-16.8	-17.0
N2-H21...N7, N1-H1...O6	-17.1	-	-13.7	-	-	-
N2-H22...N3, N3...H22-N2	-14.0	-14.0	-10.4	-13.2	-8.9	-9.2
↑GG2↓	-13.6	-	-	-26.1	-15.6	-
↑GG3↑	-12.5	-18.0	-18.3	-21.9	-13.6	-15.1
↑GG1↓	-9.7	-16.4	-16.6	-14.9	-10.5	-
guanina timina						
O6...H3-N3, N1-H1...O4	-13.4	-14.8	-15.5	-12.8	-13.8	-14.1
O6...H3-N3, N1-H1...O2	-11.4	-14.0	-15.3	-11.9	-13.3	-13.5
9-metilguanina 1-metiltimina						
O6...H3-N3, N1-H1...O4	-13.4	-14.4	-15.3	-12.4	-14.1	-14.3
O6...H3-N3, N1-H1...O2	-11.6	-13.8	-15.2	-13.4	-13.1	-13.3

Tabla 3.25: Comparación entre tres tipos diferentes de mínimos locales de energía de interacción entre las bases (con dos enlaces-H, apilados y con un enlace-H en posición casi perpendicular). Valores de energía para las bases timina-timina.

BASES	$E(kcal/mol)$					
timina timina	1	Abcc	Aresp	CH	MP2 BSSE	MP2 _{BSSE}
N3-H3...O4, O4...H3-N3	-10.1	-11.8	-11.6	-9.8	-10.2	-10.4
O2...H3-N3, N3-H3...O4	-9.6	-11.7	-11.7	-9.3	-10.1	-10.3
O2...H3-N3, N3-H3...O2	-9.2	-11.5	-11.9	-8.8	-9.9	-10.1
↑TT1↓	-7.1	-10.6	-10.0	-9.1	-5.0	-6.1
↑TT3↑	-6.5	-11.2	-10.1	-10.0	-4.6	-5.6
↑TT2↓	-6.1	-11.8	-10.7	-10.7	-5.7	-
N3-H3...O4	-6.7	-8.4	-8.5	-7.0	-5.2	-6.4
1-metiltimina 1-metiltimina						
N3-H3...O4, O4...H3-N3	-10.1	-11.0	-11.0	-10.2	-10.4	-10.6
O2...H3-N3, N3-H3...O4	-9.7	-11.3	-11.4	-9.8	-10.2	-10.3
O2...H3-N3, N3-H3...O2	-9.5	-11.6	-11.7	-9.6	-10.0	-10.2
↑TT1↓	-7.8	-12.2	-11.8	-10.0	-7.1	-8.2
↑TT3↑	-7.9	-14.4	-12.9	-11.8	-6.8	-7.6
↑TT2↓	-7.3	-14.2	-12.7	-10.0	-6.2	-
N3-H3...O4	-6.9	-8.2	-8.4	-8.1	-5.2	-5.9

Nomenclatura:

Se presenta comparación entre diferentes tipos de mínimos de las bases, en primer lugar para los pares con las bases sin metilar y a continuación de cada uno de estos los valores de energía correspondientes a las bases metiladas.

En las primeras filas se presentan los átomos que participan en los enlaces de hidrógeno de pares interaccionando en el mismo plano y en planos con desviaciones.

↑↑ y ↑↓ indican pares en posición paralela y anti paralela de pares de bases apiladas.

En las últimas filas se presentan los átomos que participan en los enlaces de hidrógeno de pares de bases perpendiculares.

Las demás designaciones (métodos y valor de la energía E) corresponden a las descritas en las tablas anteriores.

En cuanto a la comparación entre los métodos utilizados, se pudo observar una concordancia de los resultados obtenidos con el potencial Poltev de Mecánica Molecular y los obtenidos con MP2/6-31G(d,p) de Mecánica Cuántica. Es decir, que a pesar de que los valores de las energías no son iguales, éstos son muy cercanos y nos muestran un mismo orden de profundidad para los mínimos locales en las tres disposiciones de las bases. Ésto no sucede con los resultados obtenidos con AMBER, en su caso el orden de la profundidad de los mínimos no es el mismo y los valores de las energías sí presentan una diferencia sustancial en comparación con los resultados obtenidos por los otros dos métodos. Estos comportamientos descritos se observaron tanto para los resultados obtenidos con bases metiladas, como para los mínimos con bases sin metilar.

3.2. Resultados Obtenidos de Estudio de Estructuras e Interacciones de las Bases en Cristales

Ahora que se cuenta con una gran cantidad de mínimos de energía de interacción de pares de bases en diferentes disposiciones, se puede iniciar el análisis de resultados experimentales obtenidos de cristales para poder hacer la correspondiente comparación de estos datos con nuestros resultados ya disponibles. Lo que a su vez permitirá, en un futuro, comenzar con las modificaciones pertinentes al campo de fuerza de Mecánica Molecular POLTEV para obtener mejores resultados al utilizarlo, e incluso hacer algunas propuestas para mejorar los otros campos de fuerza también.

En este trabajo sólo se da inicio al análisis de resultados en cristales, pues el estudio completo es complejo y muy extenso. Se trabajó con los resultados obtenidos sobre cristales de 1-metiltimina [83], obtenidos mediante un estudio por difracción de neutrones, que permite observar las posiciones de las moléculas y al mismo tiempo saber las coordenadas de todos los átomos contenidos en ellas, incluyendo a los átomos de hidrógeno. Este último hecho, entre otras cosas, posibilita conocer como son las interacciones de enlaces de hidrógeno, que son fundamentales para las interacciones de las bases nitrogenadas dentro de la estructura de los ácidos nucleicos. A pesar de que el trabajo realizado no está completo, sirvió para dar una pauta del camino a seguir, tanto para continuar el estudio con este y otros cristales, como para observar y comparar que características de estos podían reproducirse con los campos de fuerza de MM.

El primer análisis de la estructura del cristal 1-metiltimina se dedicó a la búsqueda de estructuras parecidas a los mínimos locales con los que se estuvo trabajando (pares con dos (o tres) enlaces de hidrógeno, pares apilados y pares perpendiculares con un enlace hidrógeno). No se encontró ningún par de bases en posición apilada ni perpendicular. Sin embargo, sí se encontraron bases interaccionando mediante dos enlaces de hidrógeno N-H...O(N) comparables con uno de los mínimos locales encontrados para pares T-T, en este caso con el par TT2 (dos enlaces N3-H3...O4). Además se encontró otro tipo de interacción entre estas bases que no se había considerado antes pero que también se analizó con los diferentes campos de fuerza, la interacción corresponde a un enlace C-H...O. A continuación, se presentan las tablas 3.26 y 3.27 donde se muestran los resultados del análisis y comparación de estas interacciones, seguidas de las figs. 3.9 y 3.10, respectivamente, que muestran estas interacciones. Los resultados mostrados en la tabla 3.27 no corresponden a mínimos locales para ningún campo de fuerza, para esta interacción de las bases, el cálculo se realizó restringiendo a las moléculas durante la minimización pues de otra forma la interacción no se pudo reproducir.

En la tabla 3.26 se puede observar que Abcc metil, Aresp metil y CH metil dan longitudes de enlace más cercanos a los encontrados en la estructura del cristal. Mientras 1, MP2 y MP2BSSE muestran una diferencia más grande, cabe recordar que para MP2 las longitudes más grandes para

Tabla 3.26: Comparación de características entre los resultados obtenidos con los campos de fuerza de MM para el par TT2 con dos enlaces hidrogeno y las interacciones encontradas en la estructura del cristal 1-metiltimina [83].

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE-H	N(O)...N(O)	H...N(O)	N(O)...N(O)	H...N(O)
TT2	1 metil	-10.1	-3.6	0	N3-H3...O4	2.92	1.91		
	Abcc metil	-11.0	-11.1	1		2.84	1.85		
	Aresp metil	-11.0	-11.1	0		2.84	1.85		
	CH metil	-10.2	-10.2	6		2.82	1.84		
	MP2 metil	-15.4		0		2.86	1.84		
	BSSE metil	-10.4							
	MP2 BSSE metil	-10.6		0		2.94	1.92		
	CRISTAL			0		2.84	1.81		

Nomenclatura:

La nomenclatura en esta tabla corresponde a la utilizada en las tablas anteriores y se puede verificar al final de la tabla 3.6.

CRISTAL corresponde a datos obtenidos de la estructura del cristal 1-metiltimina.

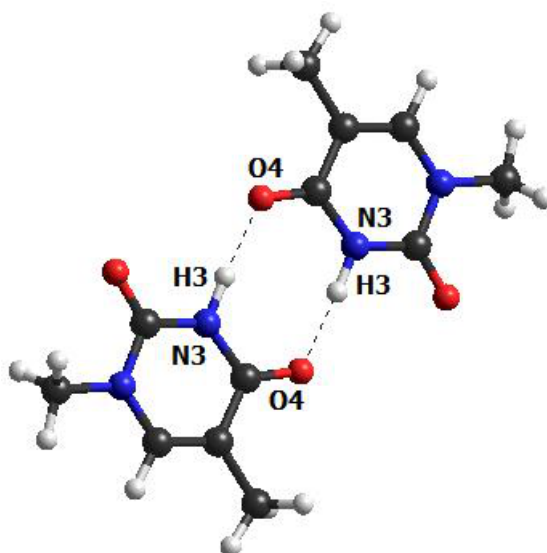


Figura 3.9: Fragmento de cristal correspondiente a estructura obtenida como mínimo local para pares de bases con dos enlaces TT2.

Tabla 3.27: Comparación de características entre los resultados obtenidos con los campos de fuerza de MM y la estructura encontrada en el cristal 1-metiltimina [83]. Par de bases con interacción de un enlace C-H...O.

PAR	MÉTODO	E	Ee	α	ENLACE	C...O	H...O
TT	1 metil	-3.2	-1.4	0	C6-H6...O2	3.41	2.36
	Abcc metil	-5.0	-3.7	15		3.45	2.43
	Aresp metil	-5.2	-3.9	3		3.45	2.42
	CH metil	-5.7	-4.2	2		3.31	2.28
	CRISTAL	-3.8	-1.7	13		3.18	2.10

Nomenclatura:

La nomenclatura en esta tabla corresponde a la utilizada en la tabla 3.26.

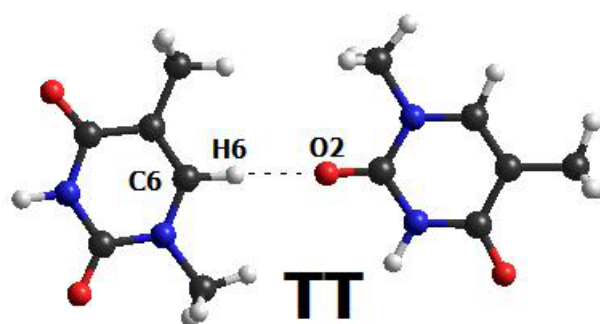


Figura 3.10: Fragmento de cristal correspondiente a estructura de interacción T-T con un enlace (C6-H6...O2) que presenta características similares a las de un puente de hidrógeno.

los enlaces de hidrógeno son consecuencia de aplicar BSSE. Respecto a la tabla 3.27, donde la estructura del cristal no se pudo reproducir directamente con la minimización nos habla de que los campos de fuerzas con que se trabajó no pueden dar una descripción completa de todos los datos experimentales. Por lo que es necesario hacer algunas modificaciones, que para este caso podrían hacerse en los valores de sus coeficientes sin alterar la forma de la ecuación del potencial.

Se debe tomar en cuenta que en la estructura del cristal hay muchas moléculas interactuando y hasta este punto, en este trabajo, sólo se han estado analizando las interacciones por pares, así es que antes de proponer algún cambio es necesario hacer un análisis con estructuras más grandes, y este será el trabajo que quede pendiente, tanto para seguir trabajando con esta estructura (1-metiltimina) como para realizar un estudio similar con resultados para otros cristales: 1-metiluracilo y 1-metiltimina con 9-metiladenina [84] para obtener más datos. El objetivo final es proponer cambios para los campos de fuerzas de MM que les permitan dar una mejor y más completa descripción de las interacciones entre bases de los ácidos nucleicos.

Capítulo 4

Conclusiones

Durante la realización de este trabajo, se analizaron diferentes campos de fuerza de Mecánica Molecular (POLTEV, AMBER (BCC y RESP) y CHARMM) que se utilizan para realizar cálculos de las interacciones entre las bases de los ácidos nucleicos. El análisis mostró diferencias grandes en los valores de los parámetros que cada uno de éstos emplea. Por ejemplo, respecto a la parte electrostática, se encontró que las cargas utilizadas para los cálculos con cada campo de fuerza son muy diferentes para la mayoría de los átomos. Sin embargo, al realizar el cálculo de los momentos dipolares se encontró que a pesar las grandes diferencias de cargas, los momentos dipolares de las bases de los ácidos nucleicos, tanto en magnitud como en dirección, resultan bastante cercanos para todos los campos. Siendo los momentos dipolares obtenidos por el campo de fuerza POLTEV los más cercanos a los resultados experimentales mostrados [4].

Por otro lado, respecto al estudio de las interacciones de las bases de los ácidos nucleicos, tres tipos de mínimos de energía fueron reconsiderados y recalculados con los campos de fuerza antes mencionados: pares en plano con 2 enlaces (o 3 enlaces para el par G:C de Watson y Crick), pares apilados y pares perpendiculares. Los resultados obtenidos fueron comparados con datos experimentales y con cálculos correlacionados ab-initio de Mecánica Cuántica disponibles.

Los mínimos locales de energía que corresponden a la formación de dos enlaces (o tres para el par G:C) se reprodujeron por todos los métodos de MM utilizados y por MC. Fueron separados en dos grupos, uno correspondiente a la posición de bases interaccionando en el mismo plano promedio y otro con las bases en planos promedios con desviaciones considerables entre ellos (hasta alrededor de 70°). Ambos grupos resultaron comunes para los campos de fuerzas utilizados y para los cálculos obtenidos con MC sin excepción.

Para estos dos grupos de mínimos, la contribución de la energía electrostática con los campos de fuerza AMBER (BCC y RESP) y CHARMM resultó ser mucho mayor que la de POLTEV. Sin embargo, los valores totales de estas energías no presentan diferencias tan grandes. Cabe mencionar que la mayoría de los resultados obtenidos con AMBER y con CHARMM son mucho más cercanos a los obtenidos con MC, en cuanto a los valores de energía, pues como consecuencia de aplicar BSSE en el método de MC se observó que las longitudes de enlace de hidrógeno son ligeramente más grandes que las presentadas por cualquiera de los campos de fuerza de MM. Con respecto al ángulo formado entre las bases, el primer grupo (en el mismo plano promedio) presentó resultados uniformes para todos los campos y para MC, ángulo entre planos promedio muy cercanos a los cero grados. En cambio, los mínimos fuera del plano presentan mayores diferencias en los valores de los ángulos resultantes, en comparación con el grupo anterior. Otro dato notable es que en general, los ángulos obtenidos con Mecánica Molecular (sobre todo con el cam-

po de fuerza AMBER) son mayores que los obtenidos con Mecánica Cuántica.

Para los mínimos locales que corresponden a bases apiladas se obtuvieron resultados diferentes dependiendo del campo de fuerza empleado. En general, los valores más grandes se obtuvieron al utilizar AMBER (BCC y RESP) y CAHRMM. En algunos casos, con estos campos de fuerza, incluso se observaron valores de energía mayores a los obtenidos para mínimos con dos y tres enlaces de hidrógeno y con algunas diferencias marcadas en cuanto a la geometría de los pares, lo que da indicios de que estos campos de fuerza no describen de manera correcta estas interacciones. Por otra parte, se pudo observar que para este grupo de mínimos el campo de fuerza POLTEV presenta mejores resultados, con valores de energía y disposiciones de las bases más cercanos a los resultados obtenidos con MC.

Un mismo comportamiento de los valores de energía y las geometrías de los pares de bases obtenidos por ambos métodos (MM y MC), se observó en los pares perpendiculares. Durante este trabajo se pudo confirmar mediante ambos métodos MM y MC la existencia de once pares de bases. Trabajo que no se había realizado antes y que es interesante, sobre todo para conocer las consecuencias de la existencia de este tipo de pares en los ácidos nucleicos. Por las diferencias encontradas entre los resultados obtenidos con ambos métodos MM y MC y de los pares que no se pudieron reproducir por alguno de ellos, se puede concluir que las modificaciones de los campos de fuerza de MM son necesarias para tener una descripción más completa de los mínimos locales de las interacciones de las bases. Siendo necesario para esto considerar los efectos cuánticos específicos dentro de estos métodos. Al incluir estos efectos se obtendrá que las posiciones mutuas de las bases para los mínimos de energía (para los cuales fueron encontradas diferencias significativas), obtenidas con métodos de MM y MC, serán más próximas entre sí.

En cuanto a la comparación entre los tres diferentes tipos de mínimos se pudo confirmar que los mínimos con dos y tres enlaces de hidrógeno son los más profundos, según el campo de fuerza POLTEV y resultados de MC. Como ya se mencionó con AMBER (BCC y RESP) y CHARMM se encontraron casos donde pares apilados y "*casiperpendiculares*" presentaban valores de energía incluso más negativos que los pares con dos y tres enlaces de hidrógeno, por lo que se considera que estos campos tienen deficiencias para describir estas interacciones. Sin embargo, un resultado común entre MM y MC es la existencia de mínimos de energía con pares perpendiculares más profundos que algunos mínimos de pares apilados, resultado interesante pues este hecho aumenta la posibilidad de encontrar una interacción de este tipo en los ácidos nucleicos.

Como parte final de este trabajo y comienzo de aquél que finalmente permita guiarnos a las modificaciones pertinentes para los campos de fuerza y que permita dar una mejor descripción de las interacciones de las bases de los ácidos nucleicos, se presentan las conclusiones obtenidas de los primeros análisis hechos a los resultados observados en cristales. Los campos de fuerza utilizados no pueden dar una descripción completa de todos los datos experimentales, no reproducen interacciones (C-H...O) encontradas en el cristal. AMBER (BCC y RESP) y CHARMM reproducen mejor las interacciones en cristal donde se encontraron enlaces de hidrógeno N(O)...H-N, en cuanto a las longitudes de estos enlaces, POLTEV y MC presentan longitudes de enlace mayores. Es importante recordar que estos resultados se obtuvieron considerando pares bases, separadas del resto de la estructura del cristal. Es necesario trabajar con estructuras más grandes y comparables a los cristales para poder formular conclusiones definitivas para que sean consideradas, junto con los resultados obtenidos con MC, para hacer los cambios necesarios en los campos de fuerza y de este modo lograr una mejor descripción de las interacciones de las bases de los ácidos nucleicos.

Las conclusiones obtenidas como resultado de este trabajo, junto con las obtenidas en los trabajos de los demás miembros de nuestro grupo de estudio, han sido publicadas [85]. De esta

forma se muestra un panorama general de nuestros temas de investigación y de los avances que se han tenido en ellos.

Bibliografía

- [1] De Voe H. and Tinoco I., **The Stability of Helical Polynucleotides: Base Contributions**, *Journal of Molecular Biology*, Vol. 4, (1962), pp. 500-517.
- [2] Sukhodub L. F., **Interactions and Hydration of Nucleic Acid Bases in Vacum. Experimental Study**, *Chemical Reviws*, Vol.87, No. 3 (1987), pp. 589-606.
- [3] Poltev V., Shulyupina N.V., Bruskov V.I., Teplitsky A.B., Sukhodub L.F. and Galetich I.K., **Experimental and Theoretical Study of Complex Formation Between Nucleic Acid A Bases and Bases with Amide Group**, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, Vol 9, No. 1 (1991), pp. 101-111.
- [4] Saenger W., **Principles of Nucleic Acid Structure**, New York, Springe-Verlag, 1984, 556p.
- [5] Bloomfield V.A., Crothers D.M. and Tinoco Jr. I., **Nucleic Acids. Structures, Properties and Functions**, Sausalito CA., University Science Books, 2000, 794p.
- [6] Szabo A. and Ostlund N.S., **Modern Quantum Chemistry**, 4ta ed., New York, McGraw-Hill Publishing Company, 1989.
- [7] Carolina Sánchez Rosales, Tesis Maestría: "Interacción Entre las Bases del ADN. Comparación de Diferentes Métodos de Simulación", 16 de diciembre de 2011.
- [8] Poltev V., Deriabina A.S., Gonzalez E. and Grokhlina T.I., **Interactions Between Nucleic Acid Bases. New Parameters of Potential Functions and New Energy Minima**, *Biophysics*, Vol.47, No. 6 (2002), pp. 996-1004.
- [9] Alexandra Deriabina, Tesis de Doctorado: "Investigación de la Influencia de Algunos Elementos del Medio Ambiente Sobre la Estructura y Funcionamiento de los Ácidos Nucleicos por Métodos de la Mecánica Molecular", 8 de septiembre de 2006.
- [10] Miescher F., **Letter IV; to Miescher's parents**, Tübingen, August 21st 1869.
- [11] Miescher F., **Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen**, *Medical Chemistry Unters*, No. 4 (1871), pp.441-460.
- [12] Mendel G., **Versuche über Pflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr**, Abhandlungen, 1865, pp.3-47.
- [13] Watson J. D. and Crick H. C.,**Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid**, *Nature*, No. 171 (1953), pp. 737-738.

- [14] Ivanov V. I. and Krylov D. Y., **A-DNA in solution as studied by diverse approaches**, *Methods Enzymol*, Vol.211,(1992), pp. 111-127.
- [15] Bates A. D. and Maxwell A., **DNA Topology**, U.S.A., Oxford University Press, 2005, p.198.
- [16] Olson W. K. and Zhurkin V. B., **Modeling DNA deformations**, *Current Opinion in Structural Biology*, Vol.10, No. 3 (2000), pp. 286-297.
- [17] Neidle S., **Principles of Nucleic Acid Structure**, Amsterdam, ELSEVIER, 2008, 289p.
- [18] Franklin R., **The DNA Riddle**, *The Rosalind Franklin Papers*, King's College, London, 1951-1953.
- [19] Latimer W. M. and Rodebush W. H., **Polarity and Ionization from the Standpoint of the Lewis Theory of Valence**, *Journal of the American Chemical Society*, Vol.42, (1920), pp. 1419-1433.
- [20] Kolos W. and Wolniewicz L., **Nonadiabatic Theory for Diatomic Molecules and Its Application to the Hydrogen Molecule**, *Reviews of Modern Physics*, Vol. 35, (1963), pp. 473-483.
- [21] Kolos W. and Wolniewicz L., **Accurate Adiabatic Treatment of the Ground State of the Hydrogen Molecule**, *Journal of Chemical Physics*, Vol. 41, (1964), p. 3662.
- [22] Machida K., **Principles of Molecular Mechanics**, New York, Wiley, 1999, p. 328.
- [23] Höltje H. D., Sippl W., Rognan D. and Folkers G., **Molecular Modeling: Basic Principles and Applications**, Ed. Wiley-VCH, 2008.
- [24] Hestenes M. R., Stiefel E. **Methods of Conjugate Gradients for Solving Linear Systems**, *Journal of Research of the National Bureau of Standards*, Vol. 9, No. 6 (1952), pp. 409-436.
- [25] Kendall E. A., **An introduction to numerical analysis (2^a ed.)**, University of Iowa, John Wiley and Sons, 1988, Sección 8.9, pp. 562-569.
- [26] Vanommeslaeghe K. , Guvench O. and MacKerell Jr. A.D., **Molecular mechanics**, *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 20, No. 20 (2014), pp.3281–3292.
- [27] Pitzer R. M., **The Barrier to Internal Rotation in Ethane**, *Accounts of Chemical Research*, Vol. 16, No. 6 (1983), pp. 207-210.
- [28] Andrés J. y Beltrán J. (editores), **Química Teórica y Computacional**, España, Publicaciones de la Universidad Jaume I, 2000, pp. 85-88 y 432.
- [29] Lennard-Jones J. E., **Cohesion**, *Proceedings of the Physical Society*, Volume 43, No. 5 (1931), pp. 461-482.
- [30] Lorentz H. A., **Ueber die Anwendung des Satzes vom Virial in der kinetischen Theorie der Gase**, *Annalen der Physik*, Vol. 248, No. 1 (1881), pp. 127–136.
- [31] Berthelot D., **Sur le mélange des gaz**, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, Vol. 126, (1898), pp. 1703-1855.

- [32] Hirschfelder J. O., Curtiss C. F. and Bird R. B., **Molecular Theory of Gases and Liquids**, New York, Wiley, Ch. 13, 1964.
- [33] Warshel A. and Lifson S., **Consistent Force Field Calculations. II. Crystal Structures, Sublimation Energies, Molecular and Lattice Vibrations, Molecular Conformations, and Enthalpies of Alkanes**, *The Journal of Chemical Physics*, Vol. 53, (1970), pp. 582-594.
- [34] Lakshminarayanan A. V. and Sasisekharan V., **Stereochemistry of Nucleic Acids and Polynucleotides. IV. Conformational Energy of Base-Sugar Units**, *Biopolymers*, Vol. 8, No. 4 (1979), pp. 475-488.
- [35] Nilsson L. and Kaplus M., **Empirical Energy Functions for Energy Minimization and Dynamics of Nucleic-Acids**, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 7, (1986), pp. 591-616.
- [36] Olson W. K., **Spatial Configuration of Ordered Polynucleotide Chains. V. Conformational Energy Estimates of Helical Structure**, *Biopolymers*, Vol. 17, No. 4 (1978), pp. 1015-1040.
- [37] Brant D. A., **Conformational Energy Estimates for Helical Polypeptide Molecules**, *Macromolecules*, Vol. 1, No. 4 (1968), pp. 291-300.
- [38] Hopfinger J. A., **Polymer-Solvent Interactions for Homopolypeptides in Aqueous Solution**, *Macromolecule*, Vol. 4, No. 6 (1971), pp.731-737.
- [39] Case D.A., Darden T.A., Cheatham T.E., III, Simmerling C.L., Wang J., Duke R.E., Luo R., Merz K.M., Pearlman D.A., Crowley M., Walker R.C., Zhang W., Wang B., Hayik S., Roitberg A., Seabra G., Wong K.F., Paesani F., Wu X., Brozell S., Tsui V., Gohlke H., Yang L., Tan C., Mongan J., Hornak V., Cui G., Beroza P., Mathews D.H., Schafmeister C., Ross W.S., Kollman P.A., **AMBER 9**, University of California, San Francisco, 2006.
- [40] Bhandarkar M., Bhatele A., Bohm E., Brunner R, Buelens F., Chipot C., Dalke A., Dixit S., Fiorin G., Freddolino P., Grayson P., Gullingsrud J., Gursoy A., Hardy D., Harrison C., Hénin J., Humphrey W., Hurwitz D., Krawetz N., Kumar S., Kunzman D., Lai J., Lee C., McGreevy R., Mei C., Nelson M., Phillips J., Sarood O., Shinozaki A., Tanner D., Wells D., Zheng G. and Zhu F., Theoretical and Computational Biophysics Group, **NAMD 2.10**, Beckman Institute, University of Illinois, 2014.
- [41] Cornell W. D., Cieplak P., Bayly C. I., Gould I. R. Merz K. M. Jr., Ferguson D. M., Spellmeyer D. C., Fox T., Caldwell J. W. and Kollman P. A., **A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids and Organic Molecules**, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 117, No. 19 (1995), pp. 5179-5197.
- [42] Weiner S. J., Kollman P. A., Case D. A., Singh U. C., Ghio C, Alagona G, Profeta S. Jr. and Weiner P., **A New Force Field for Molecular Mechanical Simulation of Nucleic Acids and Proteins**, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 106, No. 3 (1984), pp. 765-784.
- [43] Bayly C.I., Cieplak P., Cornell W. D. and Kollman A., **A Well-Behaved Electrostatic Potential Based Method Using Charge Restraints for Deriving Atomic Charges: The RESP Model**, *The Journal of Physical Chemistry*, Vol. 97, No. 40 (1993), pp.10269-10280.

- [44] Comell W. D., Cieplak P., Bayly C. I. and Kollman P. A., **Application of RESP Charges To Calculate Conformational Energies, Hydrogen Bond Energies, and Free Energies of Solvation**, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 115, No. 21 (1993), pp. 9620-9631.
- [45] Jakalan A, Bush. L., Jack D. B. and Bayly C. I., **Fast Efficient Generation of High-Quality Atomic Charges. AM1-BCC Model: I. Method**, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 21, No. 2 (2000), pp. 132-146.
- [46] Pearlman D. A., Case D. A., Caldwell J. W., Ross W.S., Cheatham T. E., III, DeBotl S., Ferguson D., Seibel G. and Kollman P., **AMBER a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules**, *Computer Physics Communicatios* Vol. 91, 1995, pp. 1-41.
- [47] Case D. A., Cheatham T., Darden T., Gohlke H., Luo R., Merz K. M., Onufriev Jr. A., Simmerling C., Wang B. and Woods R., **The Amber Biomolecular Simulation Programs**, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 26, No. 16 (2005), pp. 1668-1688.
- [48] MacKerell Jr. A.D., Wiórkiewicz-Kuczera J. and Karplus M., **An all-atom empirical energy function for the simulation of nucleic acids** , *Journal of the American Chemical Society* Vol. 117, No. 48 (1995), pp. 11946–11975.
- [49] Foloppe N. and Mackerell Jr. A. D., **All-Atom Empirical Force Fieldfor Nucleic Acids: I. Parameter Optimization Based on Small Molecule and Condensed Phase Macromolecular Target Data**, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 21, No. 2 (1999), pp. 86-104.
- [50] MacKerell Jr. A.D. and Banavali N.K., **All-atom empirical force field for nucleic acids: II. Application to solution MD simulations of DNA**, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 21, No. 2 (2000), pp. 105–120.
- [51] Vanommeslaeghe K. and MacKerell A.D., **CHARMMadditive and polarizable force fields for biophysics and computer-aided drug design**, *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, Vol. 1850, No. 5 (2014), pp. 861-871.
- [52] Bhandarkar M., Bhatele A., Bohm E., Brunner R, Buelens F., Chipot C., Dalke A., Dixit S., Fiorin G., Freddolino P., Grayson P., Gullingsrud J., Gursoy A., Hardy D., Harrison C., Hénin J., Humphrey W., Hurwitz D., Krawetz N., Kumar S., Kunzman D., Lai J., Lee C., McGreevy R., Mei C., Nelson M., Phillips J., Sarood O., Shinozaki A., Tanner D., Wells D., Zheng G. and Zhu F., Theoretical and Computational Biophysics Group, **VMD 1.9.1**, Beckman Institute, University of Illinois, 2012.
- [53] Poltev V. and Sukhorurukov B. I., **Theoretical Examination of the Physical Nature of the Intermolecular Interactions Determining the Conformational State of Polynucleotides**, *Biofizika(USSR)*, Vol. 12, No. 879 (1967), pp. 763-768.
- [54] Poltev V., **Simulation of Intermolecular and Intramolecular Interactions of Nucleic Acid Subunits by Means of Atom–Atom Potential Functions**, *International Journal of Quantum Chemistry*, Vol. 16, No. 4 (1979), pp. 863-868.

- [55] Poltev V., Grokhlina, T. I. and Malenkov, G. C., **Hydration of Nucleic Acid Bases Studied Using Novel Atom-Atom Potential Functions**, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, Vol. 2, No. 2 (1984), pp. 413-429.
- [56] Poltev V. and Shulyupina N.V., **Simulation of Interactions between Nucleic Acid Bases by Refined Atom-Atom Potential Functions**, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, Vol. 3, No. 4 (1986), pp. 739-765.
- [57] Neidle S., **Principles of Nucleic Acid Structure**, The School of Pharmacy, University of London, London, UK, ELSEVIER, 2008.
- [58] Snyman J. A., **Practical Mathematical Optimization**, University of Pretoria, Pretoria, South Africa, Springer, 2005.
- [59] Lewars E., **Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**, Kluwer Academic Publishers, New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow, 2003, pp. 20-22.
- [60] Morrison R. T and Boyd R. N., **Organic Chemistry**, Boston, Massachusetts, E. U. A., Allyn and Bacon. Inc., 1987, pp. 1108-1119.
- [61] Slater J. C., **The Theory of Complex Spectra**, *Physical Review*, Vol. 34, No. 10 (1929), pp. 1293-1322.
- [62] Slater J. C., **Molecular Energy Levels and Valence Bonds**, *Physical Review*, Vol. 38, No. 6 (1931), pp. 1109-1144.
- [63] Slater J. C., **Atomic Shielding Constants**, *Physical Review*, Vol. 36, No.1 (1930)), pp. 57-64.
- [64] **Gaussian 03**, Revision E.01, Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B, Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A., Vreven Jr. T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman O., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., Pople J. A., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [65] Jansen H. B. and Ros P. , **Non-empirical Molecular Orbital Calculations on the Protonation of Carbon Monoxide**, *Chemical Physics Letters*, Vol. 3, No. 3 (1969), pp. 140-143.
- [66] Simon S., Duran M. and Dannenberg J. J., **How does Basis Set Superposition Error Change the Potential Surfaces for Hydrogen- Bonded Dimers?**, *The Journal of Chemical Physics*, Vol. 105, No. 4 (1996), pp. 11024-11031.

- [67] Boys S.B. and Bernardi F., **The Calculation of Small Molecular Interactions by the Differences of Separate Total Energies. Some Procedures with Reduced Errors**, *Molecular Physics*, Vol. 19, No. 4 (1970), pp. 553-566.
- [68] Hohenberg P. and Kohn W., **Inhomogeneous Electron Gas**, *Physical Review B*, Vol. 136, No. 3B (1964), pp. B864-B871.
- [69] Perdew J. P., Ruzsinszky A., Tao J., Staroverov V. N., Scuseria G. E. and Csonka G. I., **Prescription for the Design and Selection of Density Functional Approximations: More Constraint Satisfaction with Fewer Fits**, *The Journal of Chemical Physics*, Vol. 123, No. 6 (2005), pp. 062201-1(9).
- [70] Sosa C., Andzelm J., Elkin B. C., Wimmer E., Dobbs K. D. and Dixon D. A. J, **A local density functional study of the structure and vibrational frequencies of molecular transition-metal compounds**, *The Journal of Physical Chemistry* , Vol. 96, No. 16 (1992), pp. 6630-6636.
- [71] ADF2009.01, SCM, **Theoretical Chemistry**, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>.
- [72] Perdew J.P., Wang Y., **Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy**, *Physical Review B*, Vol. 45, No. 23 (1992), pp. 13244-13249.
- [73] Berman H.M., Olson W.K., Beveridge D.L., Westbrook J., Gelbin A., Demeny T., Hsieh S.-H., Srinivasan A.R. and Schneider, **The Nucleic Acid Database - a comprehensive relational database of three-dimensional structures of nucleic acids**, *Biophysical Journal*, Vol. 63, No. 3 (1992), 751-759.
- [74] Poltev V., Anisimov V. M., Danilov V. I., García D., Sánchez C., Deriabina A., Gonzalez E., Rivas F. and Polteva N., **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*, Vol. 101, No. 6 (2014), pp. 640-650.
- [75] Ryjacek F., Kubar T. and Hobza P., **New Parameterization of the Cornell et al. Empirical Force Field Covering Amino Group Nonplanarity in Nucleic Acid Bases**, *Journal of Computational Chemistry*, Vol.24, No. 15 (2003), pp. 1891-1901.
- [76] Sponer J., Jurecka P. and Hobza P., **Accurate Interaction Energies of Hydrogen-Bonded Nucleic Acid Base Pairs**, *Journal of the American Chemical Society*, Vol.126, No.32 (2004), pp. 10142-10151 .
- [77] Hoogsteen K.,**The crystal and molecular structure of a hydrogen-bonded complex between 1-methylthymine and 9-methyladenine**, *Acta Crystallographica*, Vol. 16, Part. 9 (1963), pp. 907-916.
- [78] Donohue J., **Hydrogen-Bonded Helical Configurations of Polynucleotides**, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol.42,(1956), pp. 60-65.
- [79] Burkard M. E., Turner D. H. and Tinoco I. Jr., In Gesteland R. F., Cech T. R. and Atkins J. F. (eds), **The RNA World**, Second Edition, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 1999, pp. 675-680.

- [80] Nagaswamy U., Voss N., Zhengdong Z. and Fox G. E., **Database of Non-Canonical Base Pairs Found in Known RNA Structures**, *Nucleic Acids Research*, Vol. 28, No. 1 (2000), pp. 375-376.
- [81] Olson W. K., Esguerra M., Xin Y. and Lu X-J., **New Information Content in RNA Base Pairing Deduced from Quantitative Analysis of High-Resolution Structures**, *Methos, Nucleic Acid Structure*, Vol. 47, No.3 (2009), pp. 177-186.
- [82] Kabelác M. and Hobza P., **Potential Energy and Free Energy Surfaces of all Ten Canonical and Methylated Nucleic Acid Base Pairs: Molecular Dynamics and Quantum Chemical ab-initio Studies**, *Journal Physics Chemistry B*, Vol. 105, No. 24 (2001), pp. 5804-5817.
- [83] Kwick Å., Koetzle T. F. and Thomas R., **Hydrogen bond studies. 89. A neutron diffraction study of hydrogen bonding in 1-Methylthymine**, *The Journal Chemical Physisc*, Vol. 61, No. 7 (1974), pp. 2711-2719.
- [84] Frey M. N., Koetzle T. F., Lehmann M. S. and Hamilton W. C., **Precision Neutron Diffraction Structure Determination of Protein and Nucleic Acid Components. XII. A Study of Hydrogen Bonding in the Purine-Pyrimidine Base pair 9-Methyladenine 1-Methylthymine**, *The Journal of Chemical Physisc*, Vol. 59, No. 2 (1973), pp. 1915-1924.
- [85] V. I. Poltev, V. M. Anisimov, C. Sánchez, A. Deriabina, E. González, D. García, F. Rivas and N. A. Polteva, **Understandig Conformational Features of Watson and Crick Duplex Fragments by Molecular Mechanics and Quantum Mechanics Methos**, *Bio-physics/Biofizika*, Vol.61, No. 2 (2016).