



BENÉMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE FISICOMATEMÁTICAS

TESIS PROFESIONAL

**ESTUDIO TEÓRICO DE LA POSIBLE INTERACCIÓN
ENTRE EL PÉPTIDO A β ₂₅₋₃₅ Y TRES
AMINOESTRÓGENOS UTILIZANDO COMO
HERRAMIENTAS EL POTENCIAL
ELECTRÓSTATICO MOLECULAR (MEP) Y LA
FUNCIÓN DE FUKUI**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA

LISSET NORIEGA DE LOS SANTOS

DIRECTORES DE TESIS:

**DR. RAMSÉS E. RAMÍREZ GUTIÉRREZ
DR. FRANCISCO J. MELÉNDEZ BUSTAMANTE**

NOVIEMBRE 2014

Durante la realización de esta tesis se tuvo participación en los siguientes congresos:

- Participación en X Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica, con la presentación del cartel: “El potencial electrostático como una herramienta para dilucidar la posible interacción entre el péptido amiloide-beta (25-35) y tres aminoestrógenos” que se llevó a cabo en Pachuca Hidalgo, del 10-12 de noviembre de 2011.
- Participación en 8ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, con la presentación del cartel: “Posible interacción entre el péptido $A\beta_{(25-35)}$ y tres aminoestrógenos, utilizando el MEP y función de Fukui,” que se llevó a cabo en Puebla, Puebla, del 20-23 de marzo de 2012.
- Participación en XI Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica, con la presentación del cartel: “Interacción específica de tres aminoestrógenos y el péptido $A\beta_{(25-35)}$, utilizando el MEP y la función de Fukui” que se llevó a cabo en Toluca, edo. de México del 8-10 de noviembre de 2012.
- Participación en 9ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, con la presentación del cartel: “Posible interacción entre el péptido $A\beta_{(25-35)}$ y tres aminoestrógenos, utilizando el MEP y función de Fukui en medio acuoso,” que se llevó a cabo en Boca del río, Veracruz del 22-26 abril de 2013.

ABREVIATURAS

a.a	Aminoácido
a.u	Unidades atómicas
AD	Enfermedad de Alzheimer
Aes	Aminoestrógenos
apoE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora de amiloide
Asn	Aspargina
A β	Amiloide beta
ChAT	Acetilcolinotransferasa
CNS	Sistema nervioso central
DFT	Teoría funcionales de la densidad
FF	Función de Fukui
FR	Radical libre
HF	Método Hartree Fock
LDA	Aproximación local de la densidad
LSDA	Aproximación local de la densidad de espín
Lys	Lisina
MEP	Potencial electrostático molecular
Met	Metionina
MM	Mecánica molecular
ND	Enfermedad neurodegenerativa
OMT	Teoría de orbitales moleculares
OS	Estrés oxidativo
PDB	Protein Data Bank
PES	Superficie de Potencial electrostático
ROS	Especies reactivas del oxígeno
SCF	Método del campo autoconsistente
SE	Semiempíricos
Ser	Serina
STO	Orbital tipo Slater

INDICE

Capítulo 1

1.1 Introducción.....	1
1.2 Hipótesis	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general.....	3
1.3.2 Objetivos particulares	3

Capítulo 2

2.1 Antecedentes	4
------------------------	---

Capítulo 3

3.1 Fundamentos Teóricos.....	9
3.2 Ecuación de Schrödinger.....	10
3.3 Aproximación de Born-Oppenheimer.....	12
3.4 Método Hartree Fock.....	14
3.5 Teoría de funcionales de la densidad	16
3.6 Funciones base	20
3.6.1 Tipos de funciones base	20
3.6.2 Bases polarizadas	21
3.6.3 Bases difusas	21
3.7 Superficie de energía potencial	22
3.8 Potencial electrostático molecular	23
3.9 Función de Fukui.....	25

Capítulo 4

4.1 Metodología.....	26
----------------------	----

Capítulo 5

5.1 Optimización de las estructuras moleculares.....	30
5.2 Potencial electrostático y función de Fukui	35
5.3 Complejos $A\beta_{25-35}$ -Aminoestrógeno	38
5.3.1 Complejos del grupo A.....	39
5.3.2 Complejos del grupo B.....	43

Conclusiones	48
---------------------------	-----------

Perspectivas.....	49
--------------------------	-----------

Referencias	50
--------------------------	-----------

CAPITULO 1

1.1 INTRODUCCIÓN

La química computacional es una rama de la química que permite describir por medio de cálculos matemáticos basados en leyes fundamentales de la mecánica cuántica y la aplicación de computadoras, propiedades de sistemas químicos tales como la geometría molecular, las energías de las moléculas, la descripción de la reactividad química, incluso se pueden describir procesos como la interacción enzima sustrato mediante el uso de diversos métodos computacionales que simulan el comportamiento de los sistemas estudiados, obteniendo resultados muy próximos a los resultados experimentales. Los diferentes métodos que pueden ser empleados en la química computacional incluyen la mecánica molecular (MM), métodos semiempíricos (SE), teoría de orbitales moleculares (OMT) a primeros principios (ab-initio) y teoría de funcionales de la densidad (DFT). La elección del método depende de la particularidad del problema [1].

Debido a que esta ciencia permite visualizar las moléculas de interés tridimensionalmente y posibilita evaluar las diferentes características que cada molécula posee, se hace uso de ésta para poder conocer, a partir de una estructura conocida como el caso de una proteína, como podría interactuar un fármaco que actúe sobre ella.

Numerosos estudios han demostrado que las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer (AD), abarcan alteraciones fisiológicas que desembocan en estrés oxidativo (OS) y muerte neuronal que dañan al sistema nervioso central (CNS) progresiva e irreversiblemente, lo cual ha despertado el interés de la comunidad científica por encontrar nuevos fármacos que tengan la capacidad de revertir estos efectos, ya que los utilizados actualmente solo retienen la enfermedad pero no evitan que ésta al cabo de un tiempo, termine con el funcionamiento neuronal dificultando la calidad de vida de las personas que lo padecen.

En la búsqueda de alternativas farmacológicas se ha recurrido al apoyo de varias ciencias, como biología molecular, genética, química orgánica, e incluso la química computacional, siendo ésta última cada vez es más utilizada debido al desarrollo tecnológico de los diversos sistemas computacionales de alto rendimiento que han hecho posible que se estudien sistemas cada vez más complejos y con mayor grado de exactitud lo que ha permitido predecir y esclarecer incógnitas que a veces resulta difícil descifrar en lo experimental [2], razón por la cual se utiliza para elucidar eventos químicos y biológicos a nivel molecular [3].

En este trabajo se estudió la posible interacción que podría existir entre el péptido amiloide beta ($A\beta_{25-35}$), que es la secuencia neurotóxica responsable de causar el EO y la muerte neuronal en la AD [4], y tres aminoestrógenos (Aes): prolame, butolame y pentolame; que son sustancias con propiedades antioxidantes al poseer en su estructura un anillo aromático [5].

Se optimizaron los Aes con los métodos/bases HF/Sto-3g y B3LYP/6-31+g**, implementados en el programa Gaussian09 [6]. Adicionalmente, se utilizaron como herramientas computacionales el potencial electrostático molecular (MEP) y la función de Fukui (FF) [7,8], utilizando el método B3LYP y el conjunto de base 6-31g** además del programa gOpenmol 3.0 [9] para visualizar las zonas más reactivas de los Aes. A partir de los resultados obtenidos se llevó a cabo la optimización de complejos en fase gas y en solución acuosa usando los métodos/bases HF/Sto-3g y B3LYP/6-31+g** entre $A\beta_{25-35}$ y cada Aes a fin de demostrar que existe una posible interacción entre ambos.

1.2 HIPÓTESIS

En base a lo anterior, se puede plantear la siguiente hipótesis:

Los tres aminoestrógenos prolame, butolame y pentolame interaccionarán específicamente con el aminoácido 35 (metionina) del péptido $A\beta_{25-35}$, que consecuentemente permita evitar el daño que éste ocasiona al sistema nervioso central.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio teórico computacional de las estructuras electrónicas de los Aes propuestos a través de la FF y MEP, para demostrar que es posible la interacción entre los Aes y el péptido $A\beta_{25-35}$.

1.3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Optimizar las estructuras moleculares y calcular las frecuencias de los Aes con diferentes métodos basados en primeros principios como son métodos ab-initio y métodos DFT.
- 2) Calcular el MEP y la FF de los tres Aes con el método/base B3LYP/6-31+G** buscando los sitios específicos de interacción que podrían enlazarse para la formación del complejo.
- 3) Optimizar con los métodos/base RHF/STO-3G y B3LYP/6-31+G** la formación del complejo $A\beta_{25-35}$ -Aes en fase gas y en solución acuosa.

CAPITULO 2

2.1 ANTECEDENTES

La mayoría de las personas suelen preocuparse por las limitaciones a las que se enfrentan al envejecer, desde la pérdida de la audición, la visión, el equilibrio, pero definitivamente, lo que más perturba a una persona que está llegando a la “tercera edad” es padecer alteraciones neurodegenerativas, sobre todo las que están relacionadas con la demencia, ya que la pérdida de la memoria, la confusión y el pensamiento lento no son procesos normales ni esperados en el envejecimiento.

Las enfermedades neurodegenerativas (ND) que incluyen la enfermedad de Parkinson, Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y la AD entre otras [10], son enfermedades en las que día a día se intenta encontrar respuestas que despejen las incógnitas relacionadas con la patogénesis y el mecanismo exacto por el cual estas enfermedades atacan al CNS, ya que conforme pasan los años, el número de personas que son diagnosticadas con alguna ND va en aumento; nada más en AD, se estima que para el 2030 se alcancen los 65,7 millones de personas con esta alteración[11].

La razón por la que aún se desconocen las causas exactas de estas enfermedades, es porque a pesar de que afectan el NCS, la forma en cómo actúan son diferentes entre sí y cada alteración no es ocasionada por un solo proceso aislado, sino más bien por un conjunto de procesos que involucran factores genéticos, ambientales, fisiológicos y patológicos [12].

La AD es una enfermedad que se caracteriza por dificultar e impedir que las funciones neuronales funcionen correctamente, culminando en demencia. Esta última involucra diversas alteraciones (Figura 1) como la acumulación del péptido amiloide beta (A β), también un lípido transportador de proteínas: apolipoproteína E (apoE) y la asociación de los microtúbulos de la proteína Tau. Las placas y los ovillos son dos de las características principales de esta enfermedad [13-15].

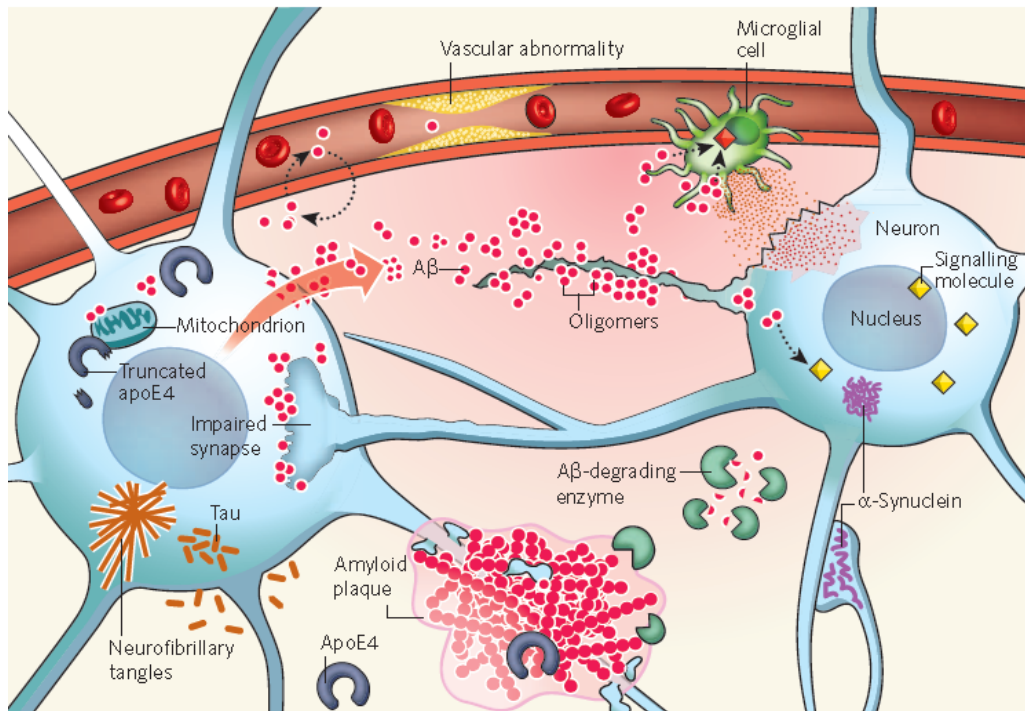


Figura 1. Procesos que involucran las causas de EA, la cual se debe entras razones a la disminución de la actividad de las enzimas que degradan dicho péptido y a la apoE. El $A\beta$ interactúa con las células de la membrana y los receptores, alterando las actividades neuronales como la sinapsis y las funciones mitocondriales [16].

Numerosos estudios en modelos animales y en personas con AD han demostrado que existe daño oxidativo en el sistema nervioso central [17] y se ha observado que el principal responsable de este evento es la acumulación del péptido $A\beta$ que proviene de la proteólisis de una proteína de mayor tamaño llamada proteína precursora de amiloide (APP), que se rompe mediante la acción de las enzimas β y γ -secretasas dando como resultado dos fragmentos: $A\beta_{1-42}$ y $A\beta_{1-40}$ [18,19].

Los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que el A β causa oxidación en proteínas, lipoperoxidación, formación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y muerte de células neuronales en las que la fracción más tóxica es la correspondiente a A β ₂₅₋₃₅ con peso molecular de 160 kD, conformada de 11 a.a (con secuencia GSNKGAIIGLM) que posee muchas de las características del péptido completo (A β _{1-40/42}), incluyendo efectos neurotóxicos y la capacidad de agregación, mismo fragmento que para fines prácticos se utiliza como modelo para estudiar sus posibles mecanismos y como se puede contrarrestar [20,21].

Se ha visto que el aminoácido (a.a) que tiene mayor responsabilidad en la toxicidad de dicho péptido es el correspondiente al a.a 35 (Metionina), ya que cuenta con un átomo de azufre capaz de oxidarse con facilidad y formar radicales libres responsables del proceso de lipoperoxidación, ocasionando alteraciones en las células neuronales hasta que éstas dejan de funcionar por completo [20,22].

Las opciones terapéuticas actuales para tratar a esta enfermedad se limitan a medicamentos cuya función es mantener elevadas las concentraciones de los neurotransmisores en el espacio sináptico, permitiendo que haya sinapsis, sin embargo, éstos medicamentos solo prolongan la inevitable pérdida del funcionamiento neuronal. Debido a que la acumulación del A β en el CNS desemboca en estrés oxidativo caracterizado por la acumulación de radicales libres (FR), se pretende encontrar moléculas con propiedades antioxidantes capaces de disminuir dichos efectos a fin de detener, prevenir e incluso revertir esta enfermedad. En este sentido los antioxidantes presentan efectos neuroprotectores sobre la toxicidad amiloidea [23-25].

Los antioxidantes son sustancias que tienen la capacidad de retardar o prevenir la oxidación de ciertas sustancias, actuando como un sistema de prevención, un sistema barredor o bien de reparación [27]. Cada antioxidante tiene una afinidad por captar determinados tipos de FR, así que para considerar una sustancia como antioxidante debe tener como característica presentar un grupo hidroxilo para estabilizar los FR así como presentar un anillo aromático, el cual participa en la deslocalización del electrón por medio de resonancia y con ello estabilizar la reacción [26]. Dentro de los mejores antioxidantes que presentan efectos neuroprotectores destacan la Vitamina E, la melatonina y los estrógenos [28-31]. Estos últimos han demostrado tener efectos neuroprotectores, sobre todo el 17 β -estradiol que se ha visto involucrado en la inhibición de la lipoperoxidación, la síntesis de acetilcolinotransferasa y la disminución de A β [32-35]; sin embargo, los procesos por los cuales estos estrógenos ejercen estos efectos en el NCS son ambiguos, y su uso se ve debatido debido a que desencadenan efectos tromboembólicos [36].

Ahora bien, existen un grupo de Aes de origen sintético que al haber sido administrados en roedores han tenido efectos estrogénicos y además anticoagulantes, llamados: 17 β -Aes, entre los que se encuentran Prolame (17 β -(3-hidroxi-1-propilamino)-1,3,5,(10)-estratrien-3-ol), Butolame (17 β -(4-hidroxi-1-butilamino)-1,3,5,(10)-estratrien-3-ol) y Pentolame (17 β -(5-hidroxi-1-pentilamino)-1,3,5,(10)-estratrien-3-ol) (figura 2), estos Aes poseen una modificación en el núcleo del grupo esteroideo en la posición C17, donde el grupo HO- es sustituido por un grupo amino [37].

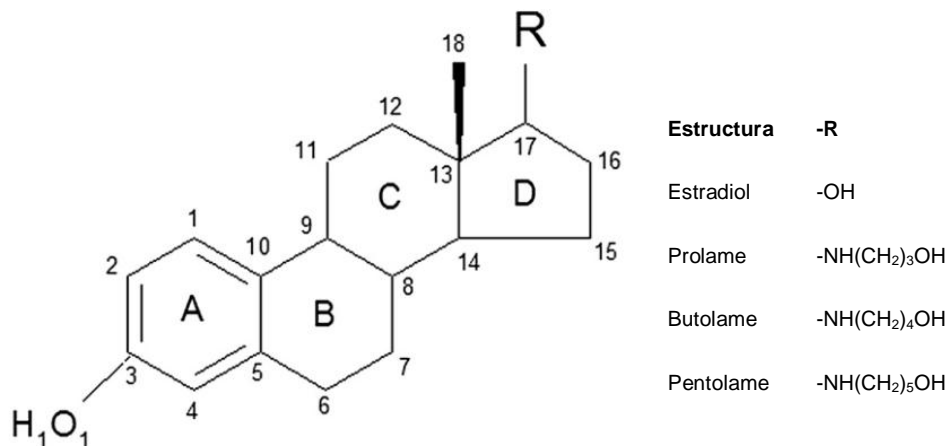


Figura 2. Estructura de los 17 β -aminoestrógenos: prolame, butolame y pentolame [38].

Las pruebas realizadas con estos compuestos han sido principalmente enfocadas a sus propiedades antitrombóticas, debido a que producen efectos estrogénicos similares a los del estradiol, pero con menor actividad estrógena. Estas moléculas son prometedoras para el tratamiento de cáncer prostático [39] y, debido a que poseen características antioxidantes al contar con un grupo fenólico, actúan como antioxidantes teniendo efectos neuroprotectores [40], estos efectos se han estudiado en el Aes Prolame, en donde se observó una mejoría significativa en la memoria espacial y una disminución de la lipoperoxidación y ROS [41]. Sin embargo aún se desconoce el mecanismo de acción por el cual ejercen dichos efectos.

Capítulo 3 Teoría

3.1 Fundamentos Teóricos

La química computacional tuvo su auge a partir de los años 70 cuando se empezó a recurrir al uso de la computadora orientado al diseño de moléculas empleado principalmente por las empresas farmacéuticas. Los resultados obtenidos a partir de aproximaciones matemáticas eran cada vez más específicas y cercanas a la realidad, lo cual permitió que esta disciplina fuera aceptada por la comunidad científica creciendo cada vez más y obteniendo mejores equipos de supercómputo que permitieron alcanzar resultados precisos con una menor inversión de tiempo y dinero.

Las bases de esta disciplina están cimentadas en la física clásica de Newton y de Maxwell, quien junto con Hertz (1865 y 1888 respectivamente) trataron de describir el comportamiento eléctrico como una onda electromagnética. Las contribuciones de Max Planck y Albert Einstein, permitieron establecer teorías que permitieran explicar el comportamiento del electrón y concluyeron que el electrón tenía la dualidad onda-partícula. Así fue como Niels Bohr relacionó la física clásica y el comportamiento real de los electrones para el átomo de Hidrogeno y Louis de Broglie por su parte especuló que la materia, como la luz, puede mostrar dualidad onda-partícula. Fue en 1926 que Erwin Schrödinger propuso una aproximación matemática en la que dicho comportamiento se pudiera describir por medio de una función de onda. A partir de aquí surge la química cuántica que tiene su base en la ecuación de Schrödinger y cuya resolución desemboca en ecuaciones complejas para ser resueltas, por lo que se ha recurrido a diferentes métodos de aproximación, con el fin de estudiar propiedades moleculares a nivel microscópico acercándose considerablemente a la realidad [42].

3.2 ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER

La ecuación de Schrödinger es la base de la química cuántica, porque predice la energía y la función de onda de un sistema tomando en cuenta a los electrones de cada partícula, incluso si ésta es polielectrónica.

Hay dos tipos de ecuación de Schrödinger, la independiente y la dependiente del tiempo, siendo ésta última expresada de la siguiente forma:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + \hat{V} \right] \Psi(\vec{r}, t) = \frac{i\hbar}{2\pi} \frac{\delta\Psi(\vec{r}, t)}{\delta t} \quad (1)$$

En donde Ψ es la función de onda, m es la masa de la partícula \hbar es la constante de Planck, V es el campo potencial donde se mueve la partícula, ∇^2 el operador Laplaciano que describe la energía cinética del sistema.

La ecuación más utilizada en los modelos computacionales es la independiente del tiempo. Aplicando el método de separación de variables, esta ecuación se deriva de la ecuación (1), en la que se considera que el operador de energía potencial es dependiente de la posición pero no del tiempo, simplificándose la ecuación de Schrödinger como se muestra a continuación:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}) \quad (2)$$

Aunque aparenta ser una ecuación muy sencilla en realidad es muy compleja y en donde el término E corresponde a la energía mientras que \hat{H} corresponde a un operador diferencial que incluye la energía cinética y potencial de núcleos y electrones, conocido como operador Hamiltoniano que en unidades atómicas tiene la siguiente representación:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{elec} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right) - \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^{nucl} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_{\mu}^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_{\mu}^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_{\mu}^2} \right) + \sum_{\mu=1}^{nucl} \sum_{v>\mu} \frac{z_{\mu} z_v}{|\vec{R}_{\mu} - \vec{R}_v|} - \sum_{\mu=1}^{nucl} \sum_{i=1}^{elec} \frac{z_{\mu}}{|\vec{r}_i - \vec{R}_{\mu}|} + \sum_{i=1}^{elec} \sum_{j>i} \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad (3)$$

En donde μ y v representan a los núcleos, mientras que i y j a los electrones, siendo el primer término correspondiente a la energía cinética de los electrones, el segundo es la energía cinética de los núcleos, el tercero corresponde a las repulsiones entre los núcleos, el cuarto término corresponde a la energía potencial de las atracciones entre los electrones y el núcleo y el último término corresponde a las repulsiones entre los electrones, por lo tanto la ecuación de Schrödinger adquiere la siguiente forma:

$$\hat{H}\psi(\vec{r}, \vec{R}) = E\psi(\vec{r}, \vec{R}) \quad (4)$$

donde ψ es la función de onda que depende de un conjunto de componentes de vectores que describen la posición de cada partícula, \vec{r} la de los electrones y \vec{R} la de los núcleos.

El objetivo de la química cuántica computacional es resolver esta ecuación para un sistema molecular y obtener la energía y función de onda del mismo.

3.3 APROXIMACIÓN DE BORN Y OPPENHEIMER

En 1927 Born y Oppenheimer encontraron una manera de simplificar la resolución del Hamiltoniano, la cual se basa en el hecho de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones, por lo que éstos últimos se mueven mucho más rápido permitiendo despreciar el movimiento de los núcleos considerándolos en un estado estacionario. Por lo tanto, la distribución electrónica depende esencialmente de la posición de los núcleos y no de su velocidad [43]. Reordenando la ecuación (4) ésta se puede expresar de la siguiente manera:

$$\hat{H} = \hat{H}_{el}(\vec{r}, \vec{R}) + \hat{T}_N(\vec{R}) \quad (5)$$

En donde $\hat{T}_N(\vec{R})$ es la energía cinética de los núcleos que queda separada de $\hat{H}_{el}(\vec{r}, \vec{R})$ que es el Hamiltoniano puramente electrónico y que puede ser expresado como:

$$\hat{H}_{el}(\vec{r}, \vec{R}) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{elec} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right) - \sum_{\mu=1}^{nucl} \sum_{i=1}^{elec} \frac{Z_{\mu}}{|\vec{r}_i - \vec{R}_{\mu}|} + \sum_{i=1}^{elec} \sum_{j>i}^{elec} \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{\mu=1}^{nucl} \sum_{v>\mu}^{nucl} \frac{Z_{\mu} Z_v}{|\vec{R}_{\mu} - \vec{R}_v|} \quad (6)$$

Mientras que la función de onda puede ser expresada como un producto de dos funciones a través de la siguiente ecuación:

$$\psi(\vec{r}, \vec{R}) = \varphi_{el}(\vec{r}, \vec{R}) \cdot \varphi_N(\vec{R}) \quad (7)$$

en donde las coordenadas de los electrones están referidos al centro de la masa de la molécula, por lo que sustituyendo la ecuación (5) y (7) en la ecuación (4) la ecuación de Schrödinger se puede expresar de la siguiente forma:

$$[\hat{H}_{el}(\vec{r}, \vec{R}) + \hat{T}_N(\vec{R})] \psi_{el}(\vec{r}, \vec{R}) \cdot \varphi_N(\vec{R}) = E \psi_{el}(\vec{r}, \vec{R}) \cdot \varphi_N(\vec{R}) \quad (8)$$

Si se considera la configuración nuclear fija, \vec{R} será \vec{R}_0 , omitiendo los términos de la energía cinética nuclear, la ecuación de Schrödinger para el Hamiltoniano electrónico se escribe:

$$\hat{H}_{el}(\vec{r}, \vec{R}_0)\psi_{el}^n(\vec{r}, \vec{R}_0) = E_{el}^n\psi_{el}^n(\vec{r}, \vec{R}_0) \quad (9)$$

Acorde con la idea de que los electrones se mueven más rápido que los núcleos, cuando éstos cambian su configuración, los electrones inmediatamente se ajustan y por lo tanto la energía electrónica varía ligeramente como una función de los parámetros que definen la configuración nuclear generándose una red de puntos de energía para cada estado electrónico que constituye la superficie de energía potencial $\hat{U}_N^n(\vec{R})$ (energía electrónica incluyendo la repulsión nuclear).

De acuerdo a lo anterior, se puede definir el hamiltoniano nuclear efectivo como:

$$\hat{H}_N^n(\vec{R}) = \hat{U}_N^n(\vec{R}) - \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^{nucl} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_{\mu}^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_{\mu}^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_{\mu}^2} \right) \quad (10)$$

En esta ecuación se puede apreciar que el operador Hamiltoniano incluye a los operadores que representan las energías electrónicas y nucleares, por lo que la ecuación de Schrödinger se escribe como:

$$\hat{H}_N^n(\vec{R})\varphi_N(\vec{R}) = E_T\varphi_N(\vec{R}) \quad (11)$$

donde E_T representa las energías totales de la molécula.

A pesar de la simplificación de la ecuación de Schrödinger ésta solo puede resolverse exactamente para sistemas monoeléctricos, por tal motivo para poder resolverla para sistemas polielectricos se recurre a soluciones aproximadas, ya que la función de onda contiene toda la información necesaria para calcular las propiedades moleculares del sistema.

3.4 METODO HARTREE FOCK

La base del método Hartree Fock (HF) es suponer que la función de onda de muchos cuerpos es un determinante de Slater de orbitales de una partícula [44]. Esto garantiza la antisimetría de la función de onda y considera la energía de intercambio [45,46]. La aproximación principal es llamada aproximación de campo central. Este método no incluye las repulsiones coulombicas electrón-electrón en el cálculo, pero su efecto neto está incluido.

El método HF es un método variacional, lo cual significa que las energías aproximadas calculadas son iguales o más grandes a la energía exacta o experimental [47]. Este método consiste en buscar orbitales ψ_a (espín-orbitales) que minimicen la energía del sistema según la ecuación:

$$\mathcal{F}|\psi_a\rangle = \varepsilon_a|\psi_a\rangle \quad (12)$$

donde ε_a es la energía del orbital y \mathcal{F} es el operador Fock el cual se define como:

$$\mathcal{F}(r_1) = h(r_1) + \sum_b j_b(r_1) - k_b(r_1) \quad (13)$$

Este operador consiste en tres términos, el primero es la suma de la energía cinética para un electrón más la energía potencial de la atracción del electrón 1 y los núcleos:

$$h(r_1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{1A}} \quad (14)$$

el segundo y tercer término corresponden al operador coulombico y al operador de intercambio j_b y k_b respectivamente:

$$j_b(r_1)\Psi_a(r_1) = \langle \Psi_b(r_2) | r_{12}^{-1} | \Psi_b(r_2) \rangle \Psi_a(r_1) \quad (15)$$

$$k_b(r_1)\Psi_a(r_1) = \langle \Psi_b(r_2) | r_{12}^{-1} | \Psi_a(r_2) \rangle \Psi_b(r_1) \quad (16)$$

Para obtener la expresión del operador coulombico que describe el promedio de las interacciones entre los electrones, se considera una función que es producto de funciones de onda ψ_a normalizada para cada electrón.

El operador Fock depende de funciones propias que no son conocidas inicialmente, por lo que las ecuaciones HF deben ser resueltas iterativamente mediante el procedimiento llamado método del campo autoconsistente (SCF, por sus siglas en inglés) proceso que termina cuando la diferencia entre dos interacciones consecutivas es menor que el límite establecido en el parámetro de convergencia [48-52].

3.5 TEORÍA FUNCIONALES DE LA DENSIDAD

La Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés), aplicada a sistemas electrónicos, es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger.

En 1964, Hohenberg y Kohn demostraron que el estado basal de la energía electrónica, la función de onda y las demás propiedades electrónicas, están determinadas completamente por la densidad electrónica ρ_0 . Por lo que se puede decir que la energía del estado basal E_0 es funcional de la densidad electrónica y es considerado como el primer teorema de Hohenberg y Kohn [53]:

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad (17)$$

El segundo teorema de Hohenberg y Kohn establece que el funcional de la densidad $E_0[\rho_0]$ toma un mínimo valor para $\rho = \rho_0$ es decir $E_0[\rho]$ en la que la función de onda normalizada del estado fundamental minimiza la integral variacional:

$$E_0[\rho'] \geq E_0[\rho_0] \quad \text{Si } \rho' \neq \rho_0 \quad (18)$$

Dado que la energía en el estado fundamental es la suma promedio de la energía cinética electrónica, atracciones electrón-núcleo y repulsiones electrón-electrón:

$$E = T + V_{NE} + V_{ee} \quad (19)$$

y puesto que la energía es un funcional de la densidad, entonces cada uno de estos promedios se puede expresar en términos de un funcional de ρ_0 y la ecuación (19) ahora se puede escribir como:

$$E_0 = T[\rho_0] + V_{NE}[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (20)$$

En la ecuación (20) se pueden observar dos términos: la parte dependiente del sistema $V_{NE}[\rho_0]$ y la independiente con validez universal que se representa como \mathcal{F}_{HK} , llamado funcional de Hohenberg-Kohn:

$$\mathcal{F}_{HK}[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (21)$$

Sin embargo este funcional no nos dice como obtener E_0 ni tampoco ρ_0 por lo que Kohn y Sham en 1965 idearon un método para obtener ρ_0 y a partir de éste E_0 . La manera simplificada la ecuación de Kohn y Sham propuesta por Perdew es [54]:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{ne}[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (22)$$

En donde el método será exacto siempre y cuando se conozca el término de intercambio y correlación E_{xc} , el cual está dado por la expresión:

$$E_{xc}[\rho_0] = E_x[\rho_0] + E_c[\rho_0] \quad (23)$$

Donde E_x es la energía de intercambio y E_c de correlación. Sin embargo, como la dependencia funcional de E_{xc} con la densidad ρ_0 es desconocida, estará íntimamente relacionada con la aproximación utilizada para proporcionar la forma al funcional de intercambio y correlación. Algunas formas de obtener el término ρ_0 se clasifican en [47]:

- Aproximación local de la densidad (LDA)

Este método conocido como LDA por sus siglas en inglés, considera que si la densidad ρ varía de forma extremadamente lenta con la posición, la energía $E[\rho_0] \rightarrow E[\rho]$ está dada por:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_{xc}(\rho) dr \quad (24)$$

Donde la integral se desplaza sobre todo el espacio y $E_{xc}[\rho]$ es la energía interna de intercambio y correlación por electrón en un gas de electrones homogéneos y con densidad ρ .

Dentro de este método existe la denominada aproximación local de la densidad de espín (LSDA por sus siglas en inglés) en donde se separa la densidad electrónica según el espín en $\rho^\alpha(\mathbf{r})$ originada por los electrones de espín α y en $\rho^\beta(\mathbf{r})$ debida a los electrones con espín β . Con esta idea, E_{xc} se convierte en un funcional que depende de las dos densidades:

$$E_{xc} = E[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (25)$$

- Corrección por gradiente

Las aproximaciones LDA y LSDA dependen de la densidad electrónica ρ que varía lentamente con la posición. Ambas aproximaciones se pueden mejorar si se corrigen mediante la variación de la densidad electrónica con la posición. Esto se hace incluyendo un gradiente de ρ^α y ρ^β en el integrando de la ecuación (24):

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha, \rho^\beta, \nabla\rho^\alpha, \nabla\rho^\beta) d\mathbf{r} \quad (26)$$

Donde f es una función de la densidad de espín y sus gradientes. Las letras GGA se refieren a la aproximación de gradiente generalizado (GGA por sus siglas en inglés).

- Métodos híbridos

Estos métodos son ampliamente usados debido a que mezclan los funcionales de intercambio de Hartree-Fock con intercambio-correlación DFT. Uno de los funcionales híbridos más utilizados es el B3LYP y cuya energía se define como [55,56]:

$$E_{ci}^{B3LYP} = (1 - a)E_i^{LSD} + aE_i^{HF} + bE_i^{B88} + cE_c^{LYP} + (1 - c)E_c^{LSD} \quad (27)$$

Como se puede observar de la ecuación anterior E_i^{HF} es la energía de intercambio Hartree Fock y los parámetros a , b y c fueron elegidos de tal manera que los cálculos concordaran con los datos experimentales. Cabe señalar que el número 3 del funcional híbrido (B3LYP) se debe a que hay tres coeficientes que definen el tipo de combinación.

3.6 FUNCIONES BASE

El conjunto de funciones base son descripciones matemáticas utilizadas para describir la forma de los orbitales en el átomo. La mayor parte de los métodos mecano-cuánticos moleculares comienzan el cálculo con la elección de las funciones base. El menor número de funciones posibles es conocido como función de bases mínimas. El uso de una base adecuada es un requerimiento esencial para el éxito del cálculo [49-51].

3.5.1 TIPOS DE FUNCIONES BASE

Los dos tipos de funciones de base más utilizados, llamados también orbitales atómicos (aunque en general no resuelven la ecuación de Schrödinger), son los orbitales de tipo Slater (STO) y los de tipo gaussiano (GTO).

Los orbitales de tipo Slater tienen la forma:

$$X^{sto} = N r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (28)$$

donde **N** es la constante de normalización, Y_{lm} son las funciones conocidas como armónicos esféricos, mientras que ζ es el exponente orbital de Slater, r es la distancia electrón-núcleo y n es el número cuántico principal.

Los orbitales de tipo gaussiano pueden escribirse en término de coordenadas polares o cartesianas, ecuaciones (29a) y (29b) respectivamente:

$$X^{GTO} = N r^{(2n-2-l)} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (29a)$$

$$X^{GTO} = N x^l y^m z^n e^{-\alpha r^2} \quad (29b)$$

donde la suma de l, m, n determinan el tipo de orbital. Por lo tanto para un orbital s la suma de los tres números cuánticos será igual a cero, mientras que para un orbital p la suma será 1 y así sucesivamente. α es el exponente del orbital gaussiano. De esta forma los programas para realizar cálculos de estructura electrónica transforman las coordenadas cartesianas en funciones esféricas.

3.5.2 BASES POLARIZADAS

La división de valencia permite cambiar el tamaño de los orbitales, pero no su forma. Las bases con polarización evitan esta limitación al adicionar orbitales con mayor momento angular respecto al requerido para la descripción basal de cada átomo. La base 6-31G(d) también conocida como 6-31G*, le suma funciones de base tipo d a los átomos pesados. Otra base polarizada conocida es la 6-31G (d, p) o 6-31G**, la cual suma funciones base tipo p al átomo de hidrógeno y funciones base tipo d sobre átomos pesados.

3.5.3 BASES DIFUSAS

La incorporación de funciones difusas permite a los orbitales ocupar un espacio mayor, esto extiende las regiones de valencia y representan muy bien las regiones donde los enlaces son débiles como es el caso de las interacciones por puente de hidrógeno. Las funciones difusas se representa por un signo + en la función. La base 6-31+G** incorpora una base doble de valencia dividida con polarización y funciones difusas en átomos pesados y ligeros [50].

3.7 SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL

Debido a que los electrones son más ligeros que los núcleos, la parte electrónica de la función de onda puede responder en forma instantánea a cualquier movimiento nuclear. En la aproximación de Born- Oppenheimer es posible tener una superficie de energías potenciales obteniendo la energía electrónica para cada conjunto de arreglos nucleares.

La superficie de energía potencial o PES por sus siglas en inglés, también llamada superficie de potencial o más correctamente superficie de energías potenciales, describe la energía de la molécula en función de su geometría: longitudes de enlace, ángulos de valencia, ángulos de torsión o cualquier otro parámetro para definir la geometría. Dado que las moléculas por lo general contienen varios átomos y se requieren muchos parámetros para describir la geometría, es difícil calcular y dibujar este tipo de superficie de tres dimensiones, puede visualizarse como una sábana que puede contener crestas y valles, representando ciertos puntos estacionarios. (Figura 3).

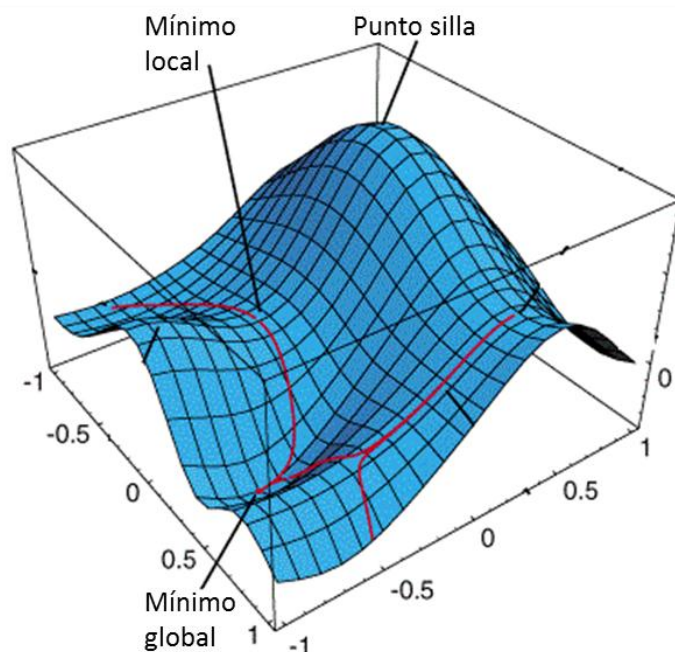


Figura 3. Representación gráfica de la superficie de energía potencial.

Los puntos críticos que pueden aparecer en la superficie de energía potencial son:

- **Mínimo global:** Es la energía más baja e indica la conformación más estable. Solo existe un mínimo global para cada molécula y todas sus frecuencias vibracionales son positivas.
- **Mínimo local:** son conformaciones estables aunque menos que la global. Al igual que un mínimo global también presenta frecuencias positivas.
- **Punto de silla o de inflexión:** representan conformaciones de transición entre mínimos. Además se caracterizan por presentar al menos una frecuencia negativa.

3.8 POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR (MEP)

Conocidos como MEP, por sus siglas en inglés, son usados para el análisis de procesos basados en el reconocimiento de las propiedades físicas como puede ser la densidad electrónica de una molécula.

Su representación es usada para entender entre otras cosas, por qué razón las moléculas prefieren unirse entre sí de cierta manera. Por ejemplo, en una reacción química, una molécula A y otra molécula B pueden interactuar y unir sus regiones de alta y baja densidad electrónica (regiones azules de una molécula y rojas de la otra) estableciendo una serie de interacciones enlazantes que son de primordial importancia para la constitución de la nueva molécula. Otro posible ejemplo es la interacción enzima-substrato donde es usada para interpretar y predecir el comportamiento reactivo de dicho sistema químico en reacciones nucleofílicas o electrofílicas. Lo anterior no significa forzosamente que las moléculas se unan estableciendo un enlace covalente o iónico, sino más bien interactúan a base de fuerzas eléctricas existentes en una molécula y otra. El MEP permite el estudio de procesos biológicos al representar las posibles interacciones de enlaces o puentes de hidrógeno lo cuales son consideradas como una herramienta útil en el estudio de reactividad molecular.

De esta manera las uniones serán más fuertes conforme los colores azules y rojos sean más intensos; de esto último se traduce en moléculas más polares, con mayor polarización de su densidad electrónica hacia ciertos sectores de la misma. Por lo anterior, la visualización codificada de colores del MEP proporciona el comportamiento químico de las moléculas.

El MEP es fundamental para describir y entender el fenómeno de la reactividad debido a que es la fuerza motriz de las interacciones a larga distancia. El potencial electrostático creado por los núcleos y los electrones de un sistema molecular en el espacio circundante viene dado por la siguiente ecuación [7,57, 58]:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_A \left(\frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\varphi(\mathbf{r}') d\mathbf{r}'}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right) \quad (30)$$

donde Z_A es la carga del núcleo A , localizado en \mathbf{R}_A . El signo de $V(\mathbf{r})$ en cualquier punto depende de donde son dominantes los efectos de los núcleos o de los electrones. En el caso de MEP, la inexistencia de máximos locales permite explicar la diferencia entre reacciones electrofílicas y nucleofílicas.

El potencial electrostático ha sido aplicado como una aproximación para conocer la reactividad de las moléculas, de esta forma, los valores más negativos del $V(\mathbf{r})$ se interpretan como sitios para un ataque electrofílico al considerarse zonas ricas en electrones, mientras que valores positivos del $V(\mathbf{r})$ se interpretan como sitios para un ataque nucleofílico, por tal motivo, el potencial electrostático se ha utilizado como base para el análisis cualitativo de reconocimiento de las interacciones biológicas enzima-sustrato.

3.9 FUNCIÓN DE FUKUI

El término de la función de Fukui $f(\vec{r})$ es igual a la derivada parcial de la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$ con respecto al número de electrones N manteniendo constante el potencial externo.

$$f(\vec{r}) = \left[\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right]_v \quad (31)$$

Esto es fundamental debido a que una reacción química implica un cambio en la densidad electrónica [59]. Éste término permite definir el cambio en la densidad electrónica en una región determinada cuando cambie el número de electrones o el cambio en el potencial químico y es debido a una perturbación externa. Parr y Yang propusieron asociar a la función de Fukui con índices de reactividad por medio de las siguientes ecuaciones:

$$f^- = [q_x(N) - q_x(N - 1)] \quad (32a)$$

$$f^+ = [q_x(N + 1) - q_x(N)] \quad (32b)$$

$$f^0 = \left[\frac{f^- + f^+}{2} \right] = \left[\frac{q_x(N + 1) - q_x(N - 1)}{2} \right] \quad (32c)$$

En ataques electrofílicos, cuando N se disminuye, la función de Fukui es (32a): f^- , mientras en un ataque nucleofílico, N aumenta y la función es (31b): f^+ . Para reactivos neutros (radicales, por ejemplo), la función de Fukui es (32c): f^0 . La función de Fukui es un índice de reactividad local muy importante dado que involucra variaciones en la densidad electrónica producto de cambios en los orbitales frontera.

Capítulo 4

4.1. Metodología

Una metodología sencilla y eficiente que ya ha sido empleada en otros trabajos desarrollados en el Laboratorio de Química Teórica fue empleada para llevar a cabo el presente trabajo de investigación.

Se comenzó realizando las matrices de las estructuras de los tres aminoestrógenos: Prolame, Butolame y Pentolame en el programa GaussView 5.0 [60] tomando como referencia las estructuras citadas en los artículos de Fernández-G y Lemini [61,62], quienes han trabajado con estos Aes y han obtenido las estructuras cristalográficas de los aminoestrógenos Prolame y Pentolame respectivamente.

Posteriormente se realizó la optimización de las geometrías moleculares en fase gas así como el cálculo de frecuencias para asegurar que las geometrías obtenidas correspondieran a un mínimo (todas sus frecuencias positivas), los métodos/base utilizados fueron: HF/STO-3G [63,64] AM1 [65], B3LYP/6-31+G** [66,67] y M05/6-31+G** [68,67].

Siguiendo la misma metodología y a partir de las geometrías optimizadas de los tres aminoestrógenos en fase gas, se realizó el cálculo de optimización en solución acuosa empleando el método continuo polarizado (PCM por sus siglas en inglés) [69], el cual se basa en definir la cavidad de la molécula como una serie de esferas atómicas fusionadas, tomando en cuenta el efecto de polarización del solvente por medio de su constante dieléctrica que en el caso del agua corresponde a 78.3553. Además se procedió nuevamente a realizar un cálculo de frecuencias con los mismos niveles de teoría con sus correspondientes conjuntos de funciones base para asegurar el mínimo conformacional de cada aminoestrógeno.

El péptido A β ₂₅₋₃₅ no fue optimizado, solo se le hizo un cálculo puntual con el método/base HF/3-21G ya que proviene de la base de datos RCSB Protein Data Bank [70], adicionalmente se realizó el cálculo del potencial electrostático con el método/base B3LYP/6-31+G**.

De los diferentes métodos empleados, a partir de las estructuras optimizadas en B3LYP/6-31+G** se realizó el cálculo del potencial electrostático molecular y la función de Fukui f^+ con el mismo método y base (B3LYP/6-31+G**). Esto permitió conocer los puntos más reactivos de los tres aminoestrógenos, por lo tanto, a partir de este punto se prosiguió a construir los complejos entre cada uno de los tres aminoestrógenos y el péptido A β ₂₅₋₃₅.

Los complejos fueron divididos en dos grupos: 1) Grupo A, integrado por aquellos compuestos en los que el extremo alifático (específicamente el grupo HO- correspondiente a la cadena alifática de cada Aes interaccionarían con el azufre del a.a 35 correspondiente a la metionina (Met) y 2) Grupo B, conformado por los complejos en los que el grupo funcional que interaccionaría con el azufre del a.a Met es el fenilo (correspondiente al del anillo aromático A). (Figura 3).

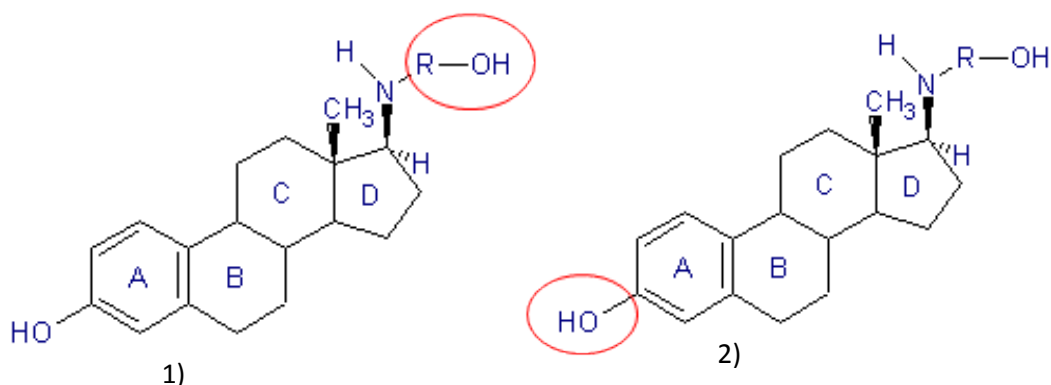


Figura 3. Estructura general de los Aminoestrógenos, en el que se muestra dentro del ovalo el grupo funcional más próximo a interaccionar con Met. 1)Corresponde al grupo A y 2) corresponde al grupo B de complejos.

Una vez construidos los complejos a partir de las geometrías optimizadas de cada Aes en fase gas y de la estructura de rayos-X de A β ₂₅₋₃₅, todos los complejos tanto del grupo A como del grupo B fueron optimizados con los métodos/base HF/STO-3G y B3LYP/6-31+G** en fase gas y en solución acuosa. Con el fin de esquematizar de manera gráfica la metodología empleada, se construye el siguiente diagrama:

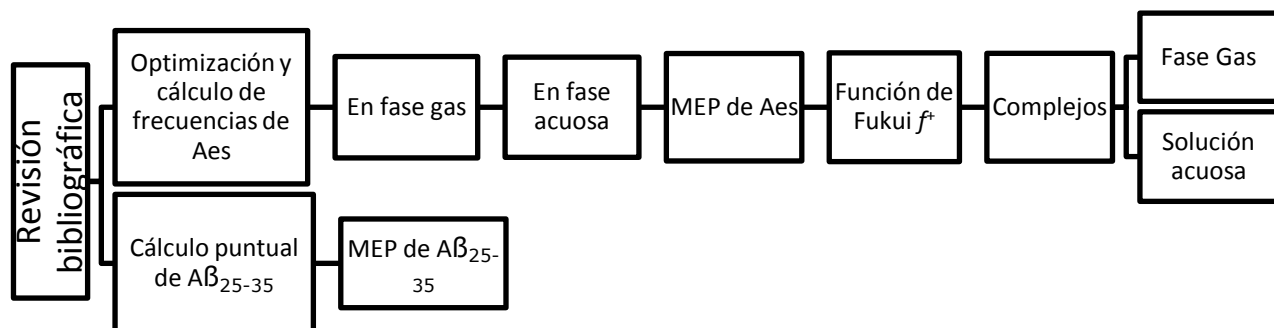


Diagrama 1. Diagrama de flujo de la metodología empleada en la tesis

Finalmente para la visualización de las estructuras optimizadas se utilizó el programa GaussView 5.0 [60]. Para visualizar el potencial electrostático y la función de Fukui se utilizó el programa gOpenMol 3.0 que se encuentra disponible en la red de forma gratuita [9].

CAPITULO 5

Resultados y discusión

En capítulos anteriores se hizo mención de la química teórica computacional y sus aplicaciones a modelos biológicos, por lo que la parte teórica y experimental son ciencias que congenian para obtener mejores resultados que permitan responder a las preguntas de investigación, lo cual es posible gracias al desarrollo de supercomputadoras que permiten obtener resultados mucho más rápido que si se hicieran en una computadora convencional. Lo anterior ha permitido obtener resultados del estudio químico-teórico realizados en esta tesis para demostrar que la interacción entre los Aes y el péptido $A\beta_{25-35}$ es posible, por lo que este capítulo está enfocado a dichos resultados.

5.1 Optimización y frecuencias.

Las estructuras moleculares pueden encontrarse en una conformación estable o bien en un estado de excitación, por lo tanto a fin de asegurar que los aminoestrógenos se encontraban en una conformación estable se realizó la optimización y cálculo de frecuencias de prolame, butolame y pentolame en fase gas y con los métodos/bases previamente descritos en la metodología. Estos resultados pueden observarse en la figura 5, en el que cada aminoestrógeno mantiene su estructura en los diferentes métodos/bases, conservando la orientación de los átomos y la estereoquímica de éstos, además todas las frecuencias obtenidas fueron positivas, lo que se traduce a estructuras estables.

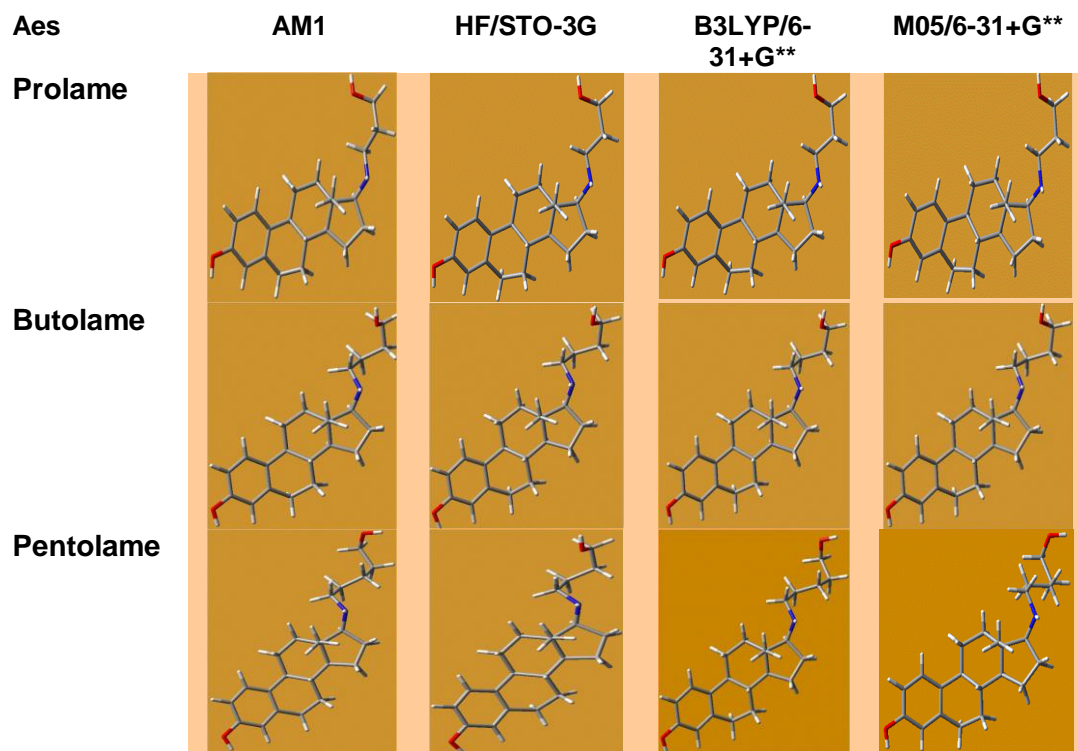


Figura 5. Estructuras obtenidas por los diferentes métodos de estructura electrónica en fase gas.

A partir de las estructuras optimizadas en fase gas y utilizando los mismos métodos/bases, se obtuvieron las estructuras optimizadas en fase acuosa con el modelo de simulación PCM, dichas estructuras se muestran en la figura 6, en los que el efecto del disolvente no cambia la estructura de los tres Aes, ni tampoco la orientación de los átomos.

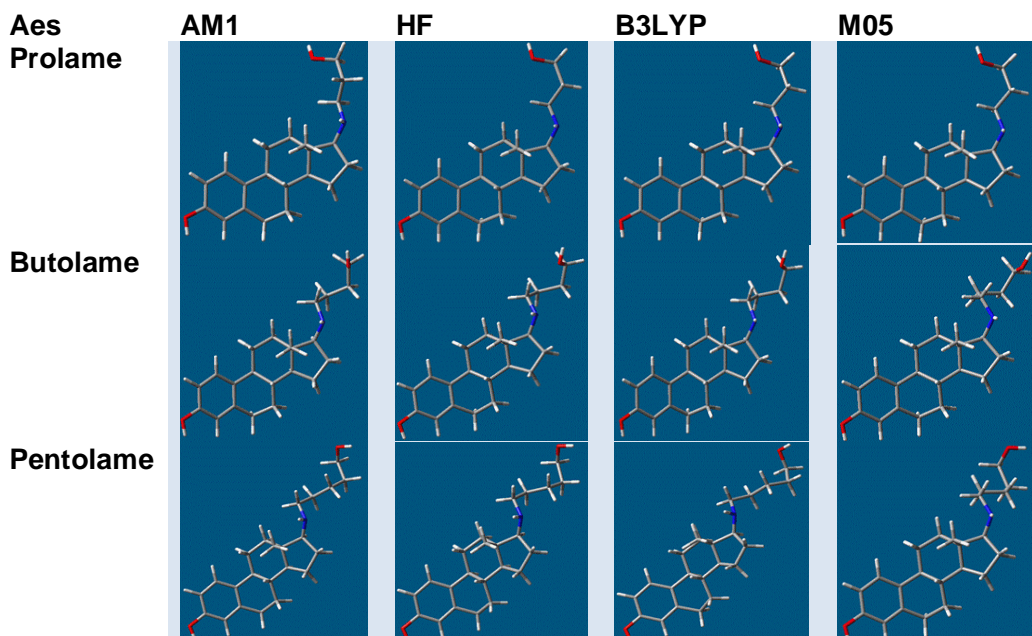


Figura 6. Estructuras obtenidas por los diferentes métodos de estructura electrónica en solución acuosa.

Lo anterior sugiere que los métodos mantienen la estructura de los tres aminoestrógenos en los diferentes métodos/bases, tanto en fase gas como en solución acuosa.

De acuerdo a las estructuras anteriores, tanto en fase gas como en solución acuosa, se pueden obtener los valores estructurales de los tres Aes, los cuales aparecen en las tablas siguientes (1-3) en donde se muestran algunas distancias y ángulos de los tres Aes, así como los valores reportados experimentalmente para prolame y pentolame.

Tabla 1. Distancias de enlace (Å) y ángulo (°) seleccionados del Aes Prolame

	Reportado[61]	AM1		RHF		B3LYP		M05	
		Gas	Aqueous	Gas	Aqueous	Gas	Aqueous	Gas	Aqueous
N-C ₁₇	1.496	1.445	1.448	1.483	1.486	1.457	1.463	1.452	1.457
O ₁ -C ₃	1.371	1.377	1.377	1.396	1.396	1.375	1.377	1.369	1.371
C ₂₀ -C ₂₁	1.504	1.519	1.519	1.546	1.547	1.523	1.523	1.517	1.517
N-C ₁₉	1.480	1.449	1.451	1.485	1.487	1.464	1.467	1.459	1.462
O ₂ -C ₂₁	1.421	1.420	1.422	1.436	1.436	1.434	1.439	1.427	1.432
C ₁₉ -C ₂₀	1.526	1.528	1.527	1.545	1.546	1.523	1.532	1.525	1.525
C ₁₇ -N-C ₁₉	110.9	115.0	114.5	114.9	114.7	117.6	117.0	116.2	115.7
O ₁ -C ₃ -C ₄	121.5	122.5	122.4	122.9	122.9	122.5	122.3	122.2	122.1
N-C ₁₇ -C ₁₃	115.9	118.9	118.8	120.4	120.4	121.1	120.9	120.3	120.2
C ₁₉ -C ₂₀ -C ₂₁	115.0	110.4	110.5	112.1	112.2	113.7	113.9	112.6	112.8
O ₁ -C ₃ -C ₂	119.3	116.6	116.7	117.6	117.7	117.6	117.7	117.7	117.7
N-C ₁₇ -C ₁₆	115.1	111.7	112.0	109.5	109.5	110.4	110.3	110.0	109.9
N-C ₁₉ -C ₂₀	114.0	112.8	113.4	109.8	109.9	110.4	110.7	110.1	110.4
O ₂ -C ₂₁ -C ₂₀	114.1	107.7	107.9	108.7	108.9	108.7	109.2	107.9	108.4

En la tabla 1 se observan los valores obtenidos en el aminoestrógeno prolame, en donde se obtuvieron valores cuyas distancias de enlace y ángulos reportados experimentalmente y los obtenidos en los diferentes métodos/bases casi no difieren entre sí, aunque las diferencias encontradas son mayores en la fase gas, lo cual indica que los cálculos en solución acuosa se aproximan aún más a lo experimental.

Por otro lado en la tabla 2, se muestran los datos obtenidos en el aminoestrógeno butolame y aunque no existen valores reportados experimentalmente hasta el momento, se puede los valores oscilan muy poco.

Tabla 2. Distancias de enlace (Å) y ángulo (°) seleccionados del Aes Butolame

	Reportado	AM1		RHF		B3LYP		M05	
		Gas	Aqueous	Gas	Aqueous	Gas	Aqueous	Gas	Aqueous
N-C ₁₇	*****	1.443	1.447	1.483	1.486	1.455	1.462	1.450	1.456
O ₁ -C ₃	*****	1.377	1.377	1.396	1.396	1.375	1.377	1.369	1.370
C ₂₁ -C ₂₂	*****	1.520	1.521	1.548	1.549	1.525	1.525	1.518	1.518
N-C ₁₉	*****	1.448	1.450	1.487	1.489	1.467	1.471	1.463	1.464
O ₂ -C ₂₂	*****	1.420	1.422	1.436	1.436	1.436	1.440	1.429	1.433
C ₁₉ -C ₂₀	*****	1.531	1.530	1.548	1.548	1.541	1.540	1.534	1.531
C ₁₇ -N-C ₁₉	*****	116.1	115.6	115.7	115.7	118.7	118.0	116.9	117.9
O ₁ -C ₃ -C ₄	*****	122.5	122.4	122.9	122.9	122.5	122.3	122.2	122.1
N-C ₁₇ -C ₁₃	*****	118.7	118.7	120.0	120.2	120.7	120.6	119.6	120.3
C ₁₉ -C ₂₀ -C ₂₁	*****	112.5	112.9	113.0	113.7	114.6	115.6	113.3	115.1
O ₁ -C ₃ -C ₂	*****	116.6	116.7	117.6	117.7	117.6	117.6	117.6	117.7
N-C ₁₇ -C ₁₆	*****	112.2	112.2	109.8	109.5	110.9	110.7	111.3	109.4
N-C ₁₉ -C ₂₀	*****	113.6	114.2	111.4	112.2	112.0	112.6	110.9	112.8
O ₂ -C ₂₂ -C ₂₁	*****	108.3	108.3	110.1	110.1	109.9	110.3	109.1	109.7

En la tabla 3, cuyos valores corresponden a la estructura del aminoestrógeno pentolame se puede observar que las diferencias entre los valores de las distancia de enlace reportadas y las obtenidas en los diferentes métodos son mínimas, sin embargo, nuevamente lo mejores resultados se obtienen en la fase acuosa.

Tabla3. Distancias de enlace (Å) y ángulo (°) seleccionados del Aes Pentolame

	Reportado[62]	AM1		RHF		B3LYP		M05	
		Gas	Aqueous	Gas	Aqueous	Gas	Aqueous	Gas	Aqueous
N-C ₁₇	1.472	1.444	1.447	1.484	1.486	1.458	1.463	1.452	1.457
O ₁ -C ₃	1.378	1.377	1.377	1.396	1.396	1.375	1.377	1.369	1.371
C ₂₂ -C ₂₃	1.534	1.512	1.519	1.552	1.552	1.532	1.530	1.525	1.524
N-C ₁₉	1.472	1.448	1.450	1.487	1.489	1.468	1.471	1.460	1.464
O ₂ -C ₂₃	1.419	1.415	1.418	1.434	1.435	1.431	1.438	1.424	1.431
C ₁₉ -C ₂₀	1.534	1.529	1.529	1.548	1.548	1.539	1.539	1.530	1.529
C ₁₇ -N-C ₁₉	*****	116.1	115.7	116.3	116.1	118.4	117.6	118.3	117.6
O ₁ -C ₃ -C ₄	*****	122.5	122.4	122.9	122.9	122.5	122.4	122.2	122.1
N-C ₁₇ -C ₁₃	*****	118.7	118.7	120.3	120.4	120.5	120.3	120.3	120.2
C ₁₉ -C ₂₀ -C ₂₁	*****	112.1	112.3	112.1	112.4	113.3	113.6	112.6	113.1
O ₁ -C ₃ -C ₂	*****	116.6	116.7	117.6	117.7	117.6	117.6	117.7	117.7
N-C ₁₇ -C ₁₆	*****	112.0	112.2	109.3	109.1	110.9	110.9	109.3	109.2
N-C ₁₉ -C ₂₀	*****	114.2	114.3	112.5	112.9	112.8	112.9	112.8	113.3
O ₂ -C ₂₃ -C ₂₂	*****	112.9	112.8	113.3	113.3	113.5	113.4	112.7	112.5

En general existen diferencias mínimas entre los valores obtenidos en los distintos métodos y los valores reportados, siendo diferencias de cen y mil, lo cual demuestra que los cálculos químico-computacionales son muy próximos a los reportados [61,62].

Para saber qué método se desviaba menos de las estructuras cristalográficas, se realizó una comparación entre los enlaces que se obtuvieron experimentalmente y los obtenidos por los diferentes métodos computacionales, tomando como referencia los valores de las distancias y ángulos de enlace de las estructuras en rayos X de Prolame y Pentolame (Ver tabla 4).

Tabla 4. Desviación estándar (σ) de prolame y pentolame de las distancias de enlace (Å) y los ángulos (°) en los diferentes métodos computacionales en gas y en solución.

		σ AM1	σ HF/sto-3g	σ B3LYP/6-31+G**	σ M05/6-31+G**
Prolame	Enlaces_{gas}	0.02071	0.01688	0.02225	0.01641
	Enlaces_{agua}	0.02012	0.01901	0.01692	0.01581
	Ángulos_{gas}	2.557	2.56348	2.64456	2.59877
	Ángulos_{agua}	2.50419	2.53766	2.53223	2.98999
Pentolame	Enlaces_{gas}	0.01242	0.01027	0.00833	0.00858
	Enlaces_{agua}	0.01401	0.00676	0.00911	0.00719

En el caso del Aes Prolame se compararon las distancias de enlace así como los ángulos de enlace, obteniendo desviaciones estándar (σ) menores a 1 para los enlaces y menores a 3 para los ángulos, lo que significa que estos valores son muy próximos a los establecidos experimentalmente.

En las distancias del Aes Prolame y Pentolame el método en el que se obtuvo la σ menor fue M05 y B3LYP respectivamente, aunque todos los valores son menores de 0.05, para el caso de los ángulos fue AM1 seguido de HF, la σ oscila entre 2.5 y 2.6, lo que cual indica que para este tipo de moléculas existe una buena correlación entre los métodos y los datos experimentales.

5.2 Potencial electrostático molecular (MEP) y la Función de Fukui (FF).

Después de realizar las correspondientes optimizaciones de los tres Aes en gas, el siguiente paso fue graficar el MEP y la FF de estas moléculas con el fin de conocer los puntos más reactivos de éstas.

Al péptido $A\beta_{25-35}$ también se le realizó el estudio de MEP con el objetivo de conocer su distribución electrónica (ver figura 7) en donde se observó que la parte corresponde a los a.a metionina (Met) y a lisina (Lys) tuvieron valores negativos del potencial electrostático que está representado en color azul y que corresponde a zonas con una alta densidad electrónica.

Estos a.a promueven la formación de radicales libres y modulan las propiedades neurotóxicas de este péptido debidos al azufre de la metionina y al nitrógeno de la lisina, induciendo el estrés oxidativo y la muerte de neuronas en el cerebro de pacientes con EA [71,72].

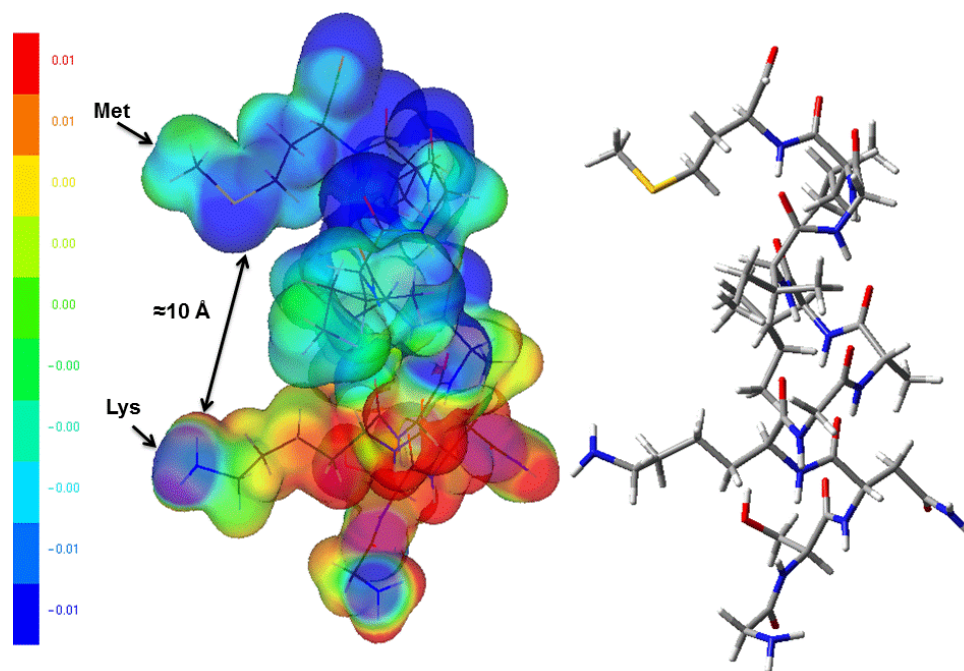


Figura 7. MEP del péptido $A\beta_{25-35}$. El color azul con valores de -0.01 a.u. muestra los sitios electrofílicos del péptido en los a.a Lisina y metionina.

Lo anterior sugirió que estos sitios podrían interactuar con moléculas capaces de ceder electrones, ya que el péptido actúa como un ácido de Lewis capaz de aceptar electrones para formar un enlace y/o estabilizarse, es decir, tiene el comportamiento de un electrófilo.

Debido a que el péptido actúa como un electrófilo en los sitios correspondientes a la metionina y lisina, se necesitan moléculas nucleofílicas capaces de ceder electrones para que se pueda llevar a cabo la interacción entre éste péptido y dichas moléculas. Razón por la cual se realizó un estudio de reactividad en los Aes, utilizando el MEP y las FF en la superficie molecular a fin de visualizar claramente la distribución electrónica de éstos y por lo tanto encontrar los puntos que mejor podrían interactuar con el péptido.

Al calcular el MEP se observó que en los extremos de estos Aes habían sitios con una deficiencia de densidad electrónica representada en color rojo en la zona correspondiente a los hidrógenos de los grupos HO-, los cuales podrían ser capaces de ceder un electrón, realizando un ataque nucleofílico, por lo que se prosiguió a calcular la f^+ para conocer los sitios más nucleofílicos y que por lo tanto podrían interactuar mejor con la Met y/o Lys del péptido (Figura 8), los valores obtenidos están expresados unidades atómicas (a.u.) que van de -0.07 a 0.07, en donde los valores negativos se representan en color azul mientras que los valores positivos se en color rojo.

En los resultados obtenidos se observó que los extremos de los Aes correspondientes al radical HO- del anillo aromático (HO-_{aromático}) y al radical HO- de la cadena alifática (HO-_{alifático}), presentaron propiedades nucleofílicas (representados por el color rojo), lo que permitió establecer que los grupos HO-_{aromático} y HO-_{alifático} podrían ser capaces de interactuar con el péptido, específicamente con la Met y/o Lys.

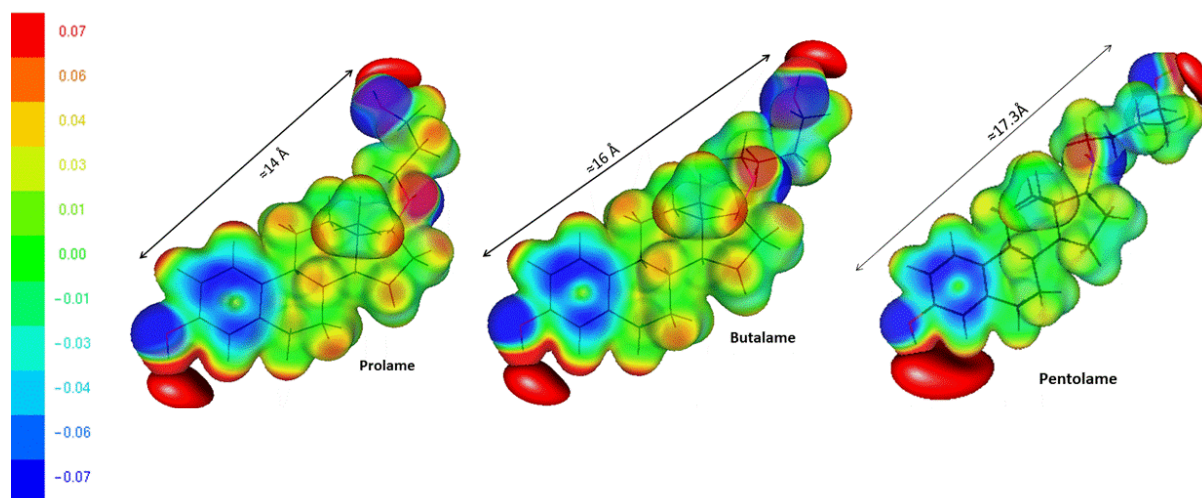


Figura 8. MEP y FF de Prolame, Butolame y Pentolame. El color rojo con valores de 0.07 a.u. muestra los sitios nucleofílicos. Se puede observar claramente que los extremos de estas moléculas correspondientes a los hidrógenos de los grupos -OH, tienen características nucleofílicas, por lo que éstos podrían interactuar con el péptido A β ₂₅₋₃₅.

Debido a que el péptido tiene un exceso de carga electrónica en las zonas de los a.a de Met y Lys y los aminoestrógenos una deficiencia de ésta, se sugiere que la interacción entre estos aminoestrógenos sea posiblemente por puentes de hidrógenos, ya que los donadores y aceptores en los puentes de hidrógenos de las moléculas son claramente revelados por regiones electropositivas y electronegativas respectivamente en el potencial electrostático.

La metionina tiene características de ser solamente aceptor de electrones, el a.a lisina es solamente donador, mientras que en los aminoestrógenos los grupos HO- del grupo alcohol y fenol pueden actuar como aceptores o donadores en la formación de puentes de hidrógenos y todos estos (Met, Lys y los grupos HO-) así como las moléculas biológicas tienden a formar enlaces por puente de hidrogeno de carácter moderado [73].

4.3 Complejos A β ₂₅₋₃₅-Aes

Después de haber obtenido los resultados de MEP y FF, se concluyó que podría haber una interacción entre cada Aes: Prolame, Butolame y Pentolame con el péptido A β ₂₅₋₃₅, sobre todo con el a.a metionina el cual actúa como un sitio electrofílico que podría aceptar electrones provenientes de los Aes, además de que se le ha atribuido a este a.a la mayor toxicidad del péptido debido a su fácil oxidación que desencadena alteraciones químico-biológicas en los cerebros de pacientes con la EA. [20]

Es por eso que al realizar los complejos se hizo un énfasis en la interacción de los radicales HO_{-alifático} y HO_{-aromático} con el azufre correspondiente al a.a metionina.

Cada Aes formó el complejo dos veces, una en la que el grupo HO_{-alifático} que interaccionaría con el azufre de la metionina (grupo A) y otro complejo en el que el grupo que interaccionaría con el azufre fuera el HO_{-aromático} (grupo B), de tal manera que se obtuvieron seis diferentes complejos en fase gas y 6 complejos en fase acuosa, así el Prolame tendría 2 complejos diferentes en fase gas y 2 complejos diferentes en solución acuosa, lo mismo para los otros dos aminoestrógenos evaluados.

Todos los Aes tuvieron una tendencia a interaccionar con el azufre de la metionina y además el extremo contrario también interaccionó con otros aminoácidos como la lisina, aspargina (Asn) y serina (Ser) para los diferentes Aes, conservándose dichas interacciones en la fase acuosa (ver tablas 2-5).

La atracción mutua que tienen los extremos de los Aes y el péptido propone una posible interacción entre estas moléculas, muy probablemente por puentes de hidrogeno debido además de las características del potencial electrostático, a la distancia que hay entre los grupos HO- y el azufre de a.a metionina, ya que la distancia debe oscilar entre los valores de 1.2 – 3.2 aproximadamente [73]. Por esto en las tablas se dan los valores de las distancias entre el Hidrogeno correspondiente al grupo –OH y el átomo del a.a con el que esta interaccionando.

En los complejos cuyo extremo alifático está más próximo al azufre (Figura 9 y 10), que corresponden al grupo A de complejos, mantuvieron las mismas interacciones en fase gas y en fase acuosa, pero se alteraron las distancias de enlace debido a que el agua influye en este sistema.

Lo mismo ocurre para los complejos del grupo B, es decir los complejos en los que se toma el extremo aromático para tratar de interaccionar con el azufre, (figura 11 y 12) en donde las interacciones se mantienen, pero las distancias de enlace cambian de la fase gas a la acuosa (ver tablas 5-8).

4.3.1 Complejos del grupo A

Aminoestrógenos	HF/sto-3g (Gas)	HF/sto-3g (PCM)
Prolame-Aβ₂₅₋₃₅		
Butolame-Aβ₂₅₋₃₅		

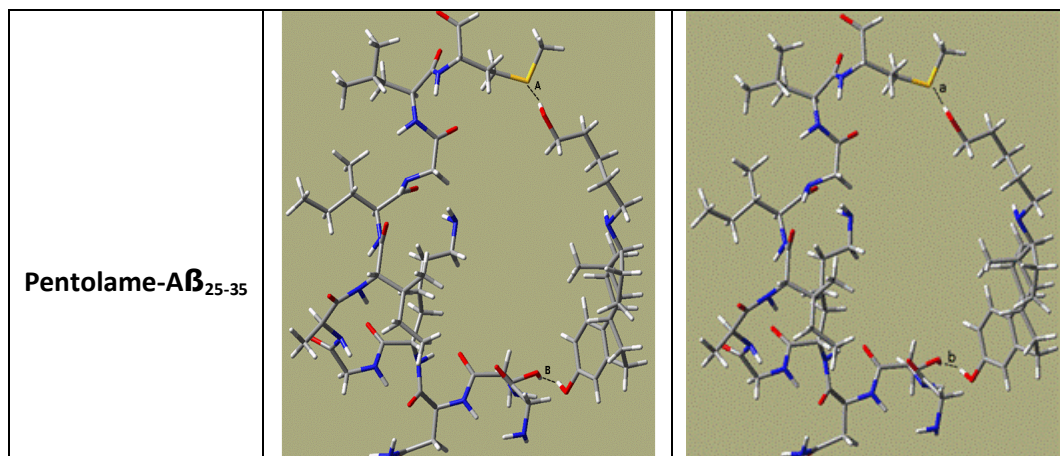


Figura 9. Complejos del grupo A, con el método HF, en donde las distancias entre el péptido y cada Aes está representada por A y B en gas mientras que en solución acuosa por a y b.

HF/sto-3g		Gas		Solución Acuosa	
		Enlace (Å)	Ángulo O-H---B (°)	Enlace (Å)	Ángulo O-H---B (°)
Prolame	S _{met} --HO _{alifático}	2.293 (A)	177.1	2.418 (a)	169.9
	N _{Lys} --HO _{aromático}	1.792 (B)	172.0	1.730 (b)	171.8
Butolame	S _{met} --HO _{alifático}	2.302 (A)	174.2	2.417 (a)	179.1
	N _{asp} --HO _{aromático}	1.870 (B)	170.8	2.087 (b)	162.7
Pentolame	S _{met} --HO _{alifático}	2.315 (A)	174.9	2.302 (a)	176.8
	O _{ser} --HO _{aromático}	1.647 (B)	159.3	1.593 (b)	162.9

Tabla 5. Se muestran las distancias obtenidas en el método HF/sto-3g en gas y disolución, entre los extremos -OH de cada Aes y el péptido A β ₂₅₋₃₅, así como el átomo del a.a con el que están interaccionando y el ángulo entre O-H---B en donde B es el átomo del a.a del péptido interaccionando con el Aes.

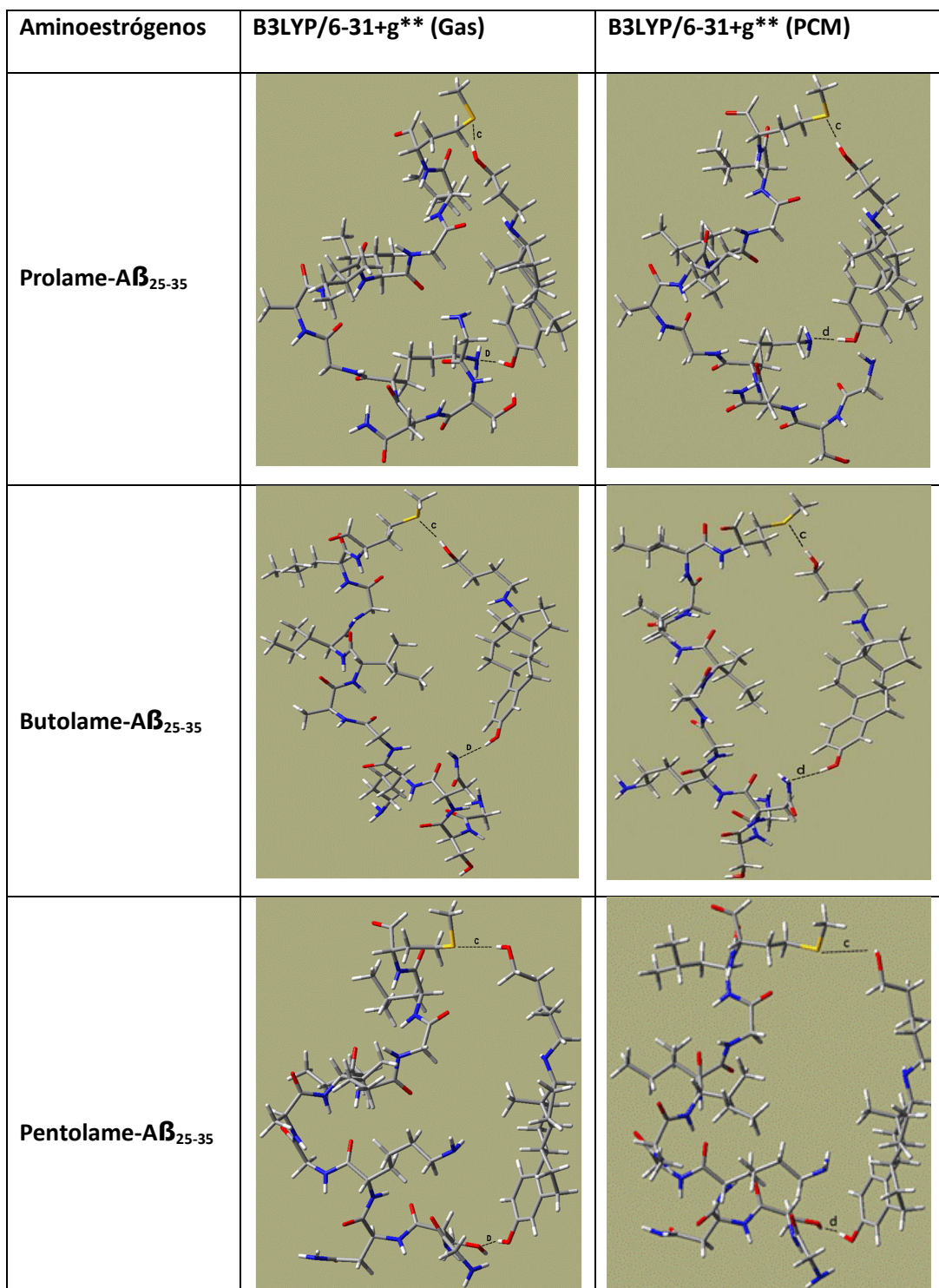


Figura 10. Complejos del grupo A, con el método B3LYP, en donde las distancias entre el péptido y cada Aes está representada por C y D en gas mientras que en solución acuosa por c y d.

B3LYP 6/31+g**		Gas		Solución Acuosa	
		Enlace (Å)	Angulo O-H--B (°)	Enlace (Å)	Angulo O-H--B (°)
Prolame	S _{met} --HO _{alifático}	2.500(C)	166.6	2.418(c)	170.0
	N _{Lys} --HO _{aromático}	1.818(D)	171.6	1.730(d)	171.8
Butolame	S _{met} --HO _{alifático}	2.440(C)	176.1	2.417(c)	179.1
	N _{asp} --HO _{aromático}	2.107(D)	161.8	2.087(d)	162.7
Pentolame	S _{met} --HO _{alifático}	2.540(C)	139.9	3.234(c)	93.9
	O _{ser} --HO _{aromático}	1.918(D)	165.7	1.825(d)	173.5

Tabla 6. Se muestran las distancias obtenidas en el método B3LYP/6-31+g** en gas y disolución, entre los extremos -OH de cada Aes y el péptido A β ₂₅₋₃₅, así como el átomo del a.a con el que están interaccionando y el ángulo entre O-H--B en donde B es el átomo del a.a del péptido interaccionando con el Aes.

Como puede observarse, en este grupo de complejos el extremo alifático de los tres Aes interacciona con el azufre correspondiente al aminoácido de la metionina, sin embargo, el extremo aromático interacciona con diferentes a.a. El Prolame interacciona con el a.a Lys, mientras que Butolame y Pentolame con el nitrógeno del a.a Asn y el oxígeno del a.a Ser respectivamente, en donde Asn tiene el comportamiento de aceptor mientras que el a.a Ser de donador en la formación de puentes de hidrogeno [73].

4.3.2 Complejos del grupo B

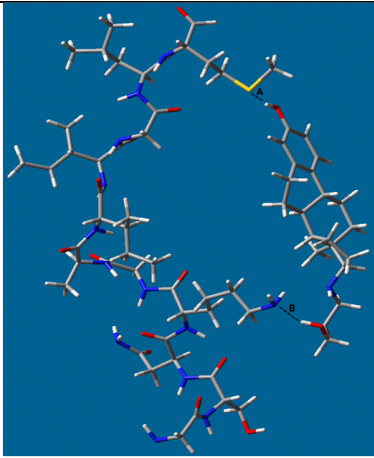
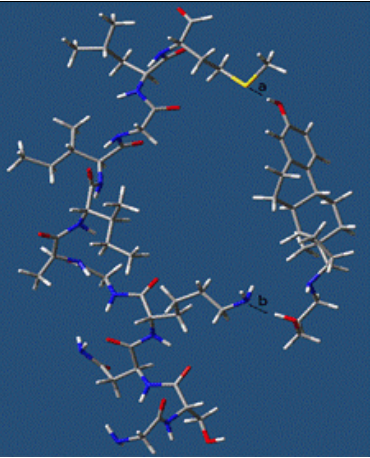
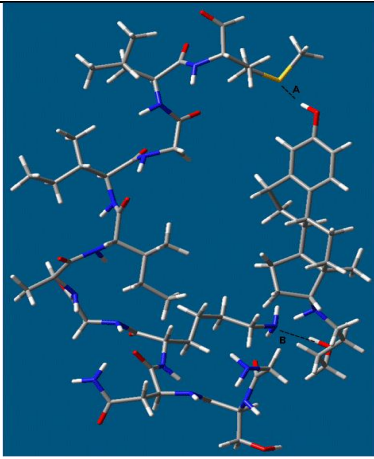
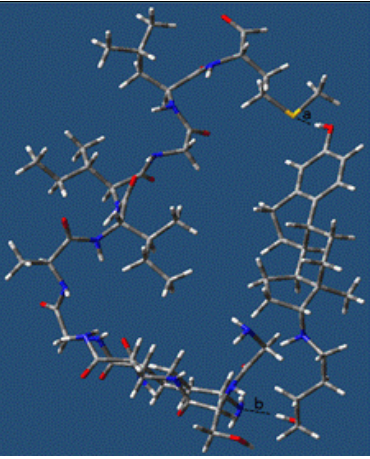
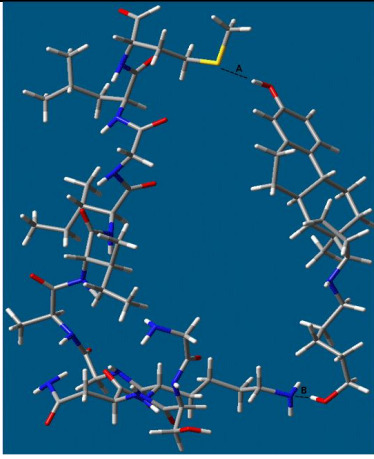
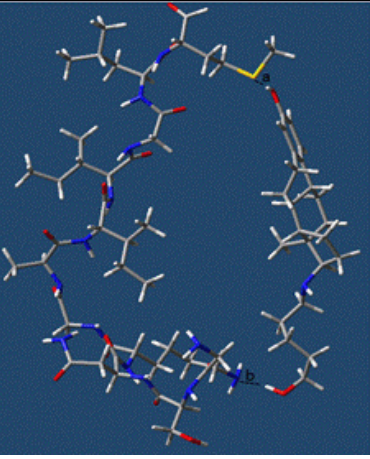
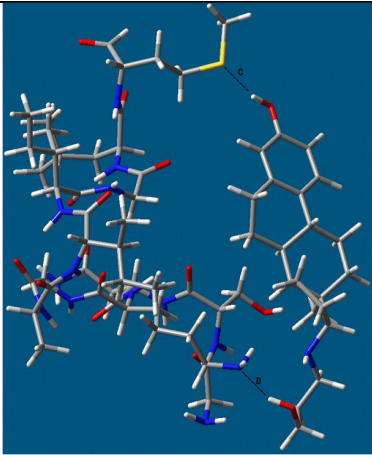
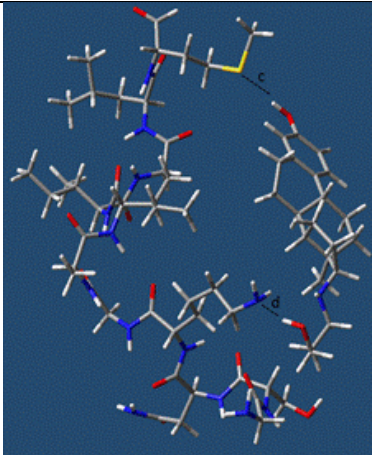
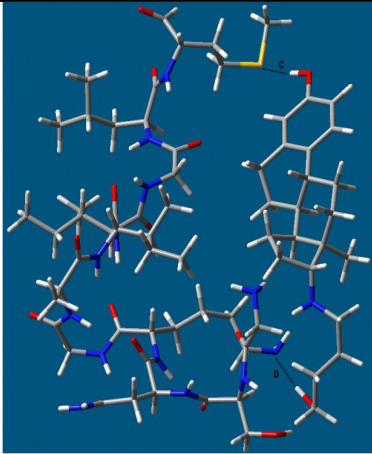
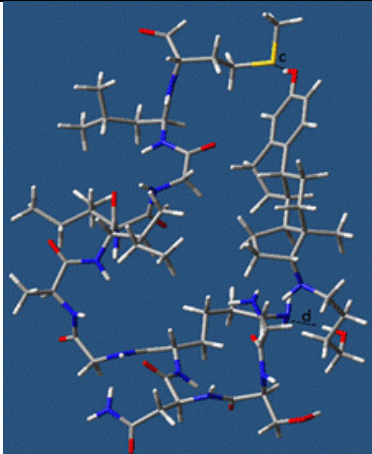
Aminoestrógenos	HF/sto-3g (Gas)	HF/sto-3g (PCM)
Prolame-A β ₂₅₋₃₅		
Butolame-A β ₂₅₋₃₅		
Pentolame-A β ₂₅₋₃₅		

Figura 11. Complejos del grupo B, con el método HF, en donde las distancias entre el péptido y cada Aes está representada por A y B en gas mientras que en solución acuosa por a y b.

ESTUDIO TEÓRICO DE LA POSIBLE INTERACCIÓN ENTRE EL PÉPTIDO A β ₂₅₋₃₅ Y TRES AMINOESTROGENOS UTILIZANDO COMO HERRAMIENTAS EL MEP Y A FUNCIÓN DE FUKUI

HF/sto-3g		Gas		Solución Acuosa	
		Enlace (Å)	Ángulo O-H--B (°)	Enlace (Å)	Ángulo O-H--B (°)
Prolame	S _{met} --HO _{aromático}	2.29307(A)	165.3	2.24032(a)	170.9
	N _{Lys} --HO _{alifático}	1.84416(B)	160.1	1.78584(b)	169.1
Butolame	S _{met} --HO _{aromático}	2.25417(A)	165.8	2.24401(a)	166.9
	N _{Lys} --HO _{alifático}	1.87806(B)	173.7	1.81371(b)	174.3
Pentolame	S _{met} --HO _{aromático}	2.27953(A)	170.9	2.23054(a)	172.5
	N _{Lys} --HO _{alifático}	1.88302(B)	171.6	1.81008(b)	172.5

Tabla 7. Se muestran las distancias obtenidas en el método HF/Sto3g en gas y disolución, entre los extremos -OH de cada Aes y el péptido A β ₂₅₋₃₅, así como el átomo del a.a con el que están interaccionando y el ángulo entre O-H---B en donde B es el átomo del a.a del péptido interaccionando con el Aes.

Aminoestrógenos	B3LYP/6-31+g** (Gas)	B3LYP/6-31+g** (PCM)
Prolame-A β ₂₅₋₃₅		
Butolame-A β ₂₅₋₃₅		

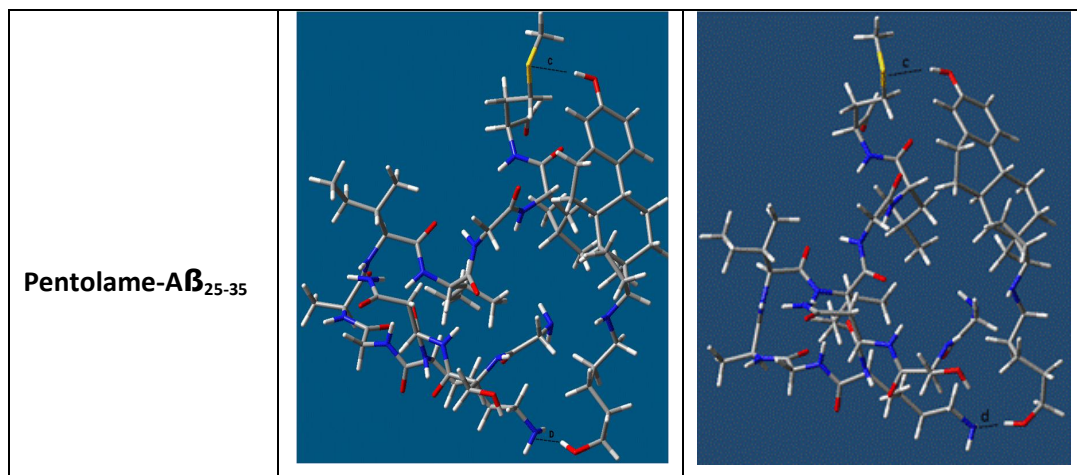


Figura 12. Complejos del grupo B, con el método B3LYP, en donde las distancias entre el péptido y cada Aes está representada por C y D en gas mientras que en solución acuosa por c y d.

B3LYP/6-31G**		Gas		Solución acuosa	
		Enlace (Å)	Ángulo A-H--B (°)	Enlace (Å)	Ángulo A-H--B (°)
Prolame	S _{met} --HO _{aromático}	2.425(C)	163.9	2.417(c)	173.2
	N _{Lys} --HO _{alifático}	1.890(D)	153.6	1.833(d)	162.5
Butolame	S _{met} --HO _{aromático}	2.389(C)	162.4	2.350(c)	173.2
	N _{Lys} --HO _{alifático}	1.899(D)	168.3	1.872(d)	162.5
Pentolame	S _{met} --HO _{aromático}	2.416(C)	170.9	2.387(c)	172.5
	N _{Lys} --HO _{alifático}	1.898(D)	171.6	1.830(d)	172.5

Tabla 8. Se muestran las distancias obtenidas en el método B3LYP/6-31+g** en gas y disolución, entre los extremos -OH de cada Aes y el péptido A β ₂₅₋₃₅, así como el átomo del a.a con el que están interaccionando y el ángulo entre O-H--B en donde B es el átomo del a.a del péptido interaccionando con el Aes.

En este grupo de complejos, los aminoestrógenos tienen la misma tendencia a interaccionar con los a.a Met y Lys, diferenciándose solamente en las distancias existentes entre estos. El efecto de solvatación posiblemente mejoró las distancias entre las interacciones de estos Aes, al influir en la estructura del péptido permitiendo que éste se encontrara en una conformación que permitió la mejor interacción con cada Aes.

Para poder evaluar si una interacción es posible por puentes de hidrógeno, se toman en cuenta la modificación estructural del complejo A-H---B, es decir, el enlace covalente que existe entre A-H, en donde A se caracteriza por ser más electronegativo que H (hidrógeno) y la interacción H---B en la que B deberá contener un par de electrones libres. Con base en esto se pueden clasificar los puentes de hidrógeno en tres categorías: fuertes, moderados y débiles (ver tabla 6).

	Fuertes	Moderados	Débiles
Longitud del enlace B---H (Å)	~1.2-1.5	~1.5-2.2	2.2-3.2
Longitud del enlace A---B (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Ángulo (A-H---B) (°)	175-180	130-180	90-150
Energía de enlace (Kcal/mol)	14-40	4-15	<4
Frecuencia de vibración IR (% de variación relativa)	25%	10-25%	<10%

Tabla 6. Clasificación de las interacciones de puentes de hidrógeno según Jeffrey [74].

Con base en esta clasificación y tomando en cuenta la distancia B---H y el ángulo O-H---B, se puede observar que todos los complejos pueden formar puentes de hidrógeno con el péptido, siendo este enlace de naturaleza moderada.

El grupo de complejos que presentó una distancia H--B menor y ángulos cercanos a 180° fue el grupo B, de los cuales el prolame en HF tuvo mejores distancias de enlace y ángulos tanto para la interacción con el azufre de Met como para el nitrógeno de Lys, en B3LYP Butolame obtuvo la mejor distancia y ángulo de enlace para el azufre de Met en comparación de los otros dos Aes, mientras que para la interacción con el N de Lys fue el Prolame.

Es muy probable que el grupo B presentara mejores distancias y ángulos, debido a las propiedades del grupo fenilo, el cual al tener un anillo aromático permite una mejor estabilización del azufre que es rico en electrones, a diferencia del grupo HO-alifático que parece interactuar mejor con el nitrógeno de Lys.

Como se ha observado *in vitro* que el 17 β -estradiol tiene efectos neuroprotectores contra la toxicidad del $A\beta_{25-35}$ debido a su capacidad antioxidante que permite disminuir la peroxidación lipídica [74], y dado que los 17 β -aminoestrógenos tienen funciones y características similares a la del estradiol, estos Aes también pueden funcionar como neuroprotectores y un posible mecanismo de acción de éstos podría ser por medio de la interacción con el $A\beta_{25-35}$ estabilizando este péptido y por lo tanto, reduciendo la toxicidad que éste induce en las neuronas.

Por estas razones es interesante hacer notar de manera enfática que estos Aes pueden considerarse como moléculas potenciales para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Conclusiones.

- El cálculo del potencial electrostático y la función de Fukui, permitió observar que los extremos de los aminoestrógenos son los sitios que mejor interaccionan con el péptido $A\beta_{25-35}$ al tener grupos HO- con una carga electrónica deficiente en sus hidrógenos que permiten la interacción en zonas con una alta densidad electrónica, dichas zonas en el péptido corresponde a los aminoácidos Metionina y Lisina.
- La formación de los complejos Aes- $A\beta_{25-35}$ fue posible para todos los aminoestrógenos, en el que la interacción entre éstos es por medio de posibles puentes de hidrógenos.
- Es muy probable que la interacción Aes- $A\beta_{25-35}$ sea de acuerdo a los complejos del grupo B, en donde el grupo fenólico de los aminoestrógenos está más próximo al azufre de la metionina.
- Los aminoestrógenos que mejor podrían interaccionar con el $A\beta_{25-35}$ son Prolame y Butolame al presentar las mejores distancias y ángulo de enlace por puente de hidrógeno.

Perspectivas

- Realizar un estudio químico-computacional más detallado como el basado en la teoría de átomos en moléculas que permitirá conocer con mayor precisión las distancias de enlace y las energías de éstas, para confirmar que la interacción por puentes de hidrogeno entre el péptido A β y los tres aminoestrógenos es posible.
- Dado que los aminoestrógenos tienen características antioxidantes, sería factible conocer si interaccionan con los radicales libres que se forman por el estrés oxidativo, característico de la enfermedad de Alzheimer, y qué aminoestrógeno podría actuar como un mejor antioxidante.

Referencias

- [1] Lewars Errol. 2003. Computational Chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. 1st ed. New York, Boston, Kluwer Academic Publishers.
- [2] Jiménez A., Montero L., Álvarez R., Londaitbehere A., García J. **2002**. Un modelo computacional de reacciones relacionadas con el mal de Alzheimer en el nivel molecular. Rev Cubana Invest Biomed; 21:54-59.
- [3] Alemán C., Muñoz-Guerra S. 2003. Aplicaciones de los métodos computacionales al estudio de la estructura y propiedades de polímeros. Polimeros: ciencia y Tecnología. 13:250-264.
- [4] Varadarajan S, Kanski J, Aksenova M, Lauderback C, Butterfield D. **2001**. Different mechanisms of oxidative stress and neurotoxicity for Alzheimer's A beta (1-42) and A beta (25-35). J Am Chem Soc. 123: 5625-5631.
- [5] Lemini C., Franco Y., Avila E., Jaimez R. **2005**. Estrogenic effects of 17 β -aminoestrogens assessed in uteri of rats and mice. European Journal of Pharmacology; 510:235-239.
- [6] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [7] Z. P. Inga, J. S. Murray, M. E. Grice, S. Boyd, C. J. O'Connor, P. Politzer. **2001**. Computational characterization of surfaces of model grapheme systems. J. Mol. Struc. (Theochem), 549, 147-158.
- [8] López Pablo, Méndez Francisco. **2004**. Fukui function as a descriptor of the imidazolium protonated cation resonance hybrid structure. Org Lett vol 6, No. 11.
- [9] Leif Laaksonen. Center for scientific computin, Espoo, FINLAND version 3.00 (23.09.2004) recuperado de: <http://www.csc.fi/english/pages/gOpenMol>
- [10] Dossier Trastornos neurodegenerativos. Recuperado el 20 agosto 2014 de http://sid.usal.es/docs/F8/8.2.1.2-139/148/17_40_dossier.pdf
- [11] Organización Mundial de la salud. Demencia. Abril 2012 N° 362. Recuperado el 26 de junio de 2014 de <http://www.who.int>

- [12] Rommy van Bernhardt. **2005**. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. Rev. Chil. Neuro-psiquiat; 43:123-132.
- [13] Mucke Lennart. **2009**. Alzheimer's disease. Nature Neuroscience; 461:895-7.
- [14] Selkoe DJ., Shenk D. **2003**. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol; 43:545-84.
- [15] Spillantini MG., Goedert M. **2009**. A century of Alzheimer's disease. Science; 314:777-81.
- [16] Mucke Lennart. Alzheimer's disease. 2009. Nature Neuroscience; 461:895-7.
- [17] Butterfield D. Allan, Veronica Galvan, Miranda Bader Lange et al. **2010**. In Vivo oxidative stress in brain of Alzheimer disease transgenic mice: requirement for methionine 34 in amyloid β -peptide of app.. Free Radic Biol Med; 1;48(1):136.
- [18] Zheng Hui, Koo H. E. **2006**. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. Mol Neurodegener; 1750-1326-1-5.
- [19] Selkoe DJ. **2007**. Developing preventive therapies for chronic diseases: lessons learned from Alzheimer's disease. Nutr. Rev; 65/239-43.
- [20] Butterfield D.A., Rukhsana S. **2011**. Methionine-35 of A β (1-42): importance for oxidative stress in Alzheimer disease. Journal of amino acids; 198430.
- [21] Barco A, Bailey C, Kandel E. 2006. Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. J Neurochem.; 97: 1520-33.
- [22] Clementi, M. E., S. Marini, M. Coletta, F. Orsini, B. Giardina, and F. Misiti. **2005**. Abeta(31–35) and Abeta(25–35) fragments of amyloid beta-protein induce cellular death through apoptotic signals: role of the redox state of methionine-35. FEBS Lett; 579:2913–2918.
- [23] Ono, K., Hamaguchi, T., Naiki, H., Yamada, M. **2006**. Anti-amyloidogenic effects of antioxidants: implication for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. Biochim. Biophys. Acta.1762:575-586.
- [24] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. **1997**. A controlled trial of selegiline, b-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. N Engl J Med; 336:1216-22.
- [25] Dabrowska C., Moya M. **2009**. Vitaminas y antioxidantes. Actualizaciones el médico. Saned.
- [26] Cuevas E, Limón D, Pérez-Severiano F, Díaz A, Ortega L, Zenteno E, Guevara J. **2010**. Antioxidant effects of epicatechin on the hippocampal toxicity caused by Amyloid-beta 25-35 in rats. Eur J Pharmacology. 616: 122-127.
- [27] Sroka Z, Cisowski W. **2003**. Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. Food Chem Toxicol; 41: 753-758.
- [28] Behl C, Davis J, Cole GM, Schubert D. **1992**. Vitamin E protects nerve cells from amyloid b protein toxicity. Biochem Biophys Res Commun; 186:944-50.

- [29] Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsboer F. **1997**. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 51:535-41.
- [30] Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M. 1987. Estrogen as natural antioxidant of membrane phospholipid peroxidation. *FEBS Lett*; 210:37-9.
- [31] Muñoz López. **2001**. Neuroprotección por antioxidantes y estrógenos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*; 36:109-116.
- [32] Keller JN, Germeyer A, Begley JG, Mattson MP. **1997**. 17-beta-estradiol attenuates oxidative impairment of synaptic Na⁺/K⁺-ATPase activity, glucose transport, and glutamate transport induced by amyloid beta-peptide and iron. *J Neurosci Res*; 50:522-30.
- [33] Jaffe AB, Torand-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. **1994**. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid-beta-precursor protein. *J Biol Chem*; 269:13065-8.
- [34] Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, Vincent B, Naslund J, Mazzarelli L, et al. **1998**. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med*; 4:447-51.
- [35] Luine VN. 1985. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol*; 89:484-90.
- [36] Rosendaal, F.R. Helmerhorst, F.M. Vandenbroucke, J.P. **2002**. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 22, 201-210.
- [37] Lemini C., Rubio-Póo C., Silva G., García-Mondragón J., Zavala E., Mendoza-Patiño N., Castro D., Cruz-Almanza R., Mandoki JJ. **1993**. Anticoagulant and estrogenic effects of two new 17 beta-aminoestrogens, butolame and pentolame. *Steroids*; 58:457-462.
- [38] Lemini C., Canchola E. **2009**. Effects of 17 β -aminoestrogens on the sexual behavior of female rats. *Physiology & Behavior*; 96: 662-666.
- [39] Jayme V., Rubio C. **2003**. Effect of chronic administration of two aminoestrogens (butolame and pentolame) on epididymal protein patterns of the rat. *Proc. West. Pharmacol. Soc*; 46:71-73.
- [40] Limón D., Díaz A., Hernández Monserrat, Fernandez-G., Torres-Martínez A., Pérez-Severiano F., Redón-Huerta E., Montañó L., Guevara J. **2012**. Neuroprotective effect of the aminoestrogen Prolame against impairment of learning and memory skills in rats injected with amyloid- β -25-35 into the hippocampus. *European Journal of pharmacology*; 685/74-80.
- [41] Mandoki. J.J., Zavala. E., Silvia G., Mendoza-Patiño. N., Rubio-Póo. C., Medina Martinez., S., Domínguez-Escoto, P. 1983. The dual effects of estrogens on blood clotting time. *Proc. West. Pharmacol. Soc*; 26:45-48.
- [42] Hans Kuhn. 2012. Principios de fisicoquímica. Segunda edición. México: Cengage Learning.
- [43] Born, M., & Oppenheimer, R. **1927**. Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik*, 389, 457-484.
- [44] Slater, J.C. **1929**. The theory of complex spectra. *Physical Review.*, Vol. 34:10, 1293-1322.

- [45] Hartree, D.R. **1928**. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part I. Theory and methods. Proc. Cambridge Phil. Soc., 24:1, 89-110.
- [46] Hartree, D.R. **1928**. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part II. Some results and discussion. Proc. Cambridge Phil. Soc., 24:1, 111-132.
- [47] Jensen Frank. 2007. Introduction to computational Chemistry. 2da Edición. Odense, Denmark. Wiley.
- [48] Blinder, S.M. **1965**. Basic concepts of self-consistent-field theory. American Journal of Physics; 33:6, 431-443.
- [49] Levine Ira N. 2001. Química cuántica. 5° ed. New York-Usa: Prentice Hall,.
- [50] Cuevas G., Cortés F. Introducción a la química computacional. FCE, 1ra. Edición México 2003.
- [51] James B Foresman. 1996. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Segunda Edición. Gaussian incorporated.
- [52] Szabo, A.; Ostlund, N.S. 1996. Modern Quantum Chemistry. Introduction to Advanced Electronic Structure Theory; Dover: New York,.
- [53] Hohenberg P.; Kohn W. **1964**. Inhomogeneous electron gas. Physical Review; 136:3B, B864-B871.
- [54] Perdew J.; Chevary J.; Vosko S.; Jackson K.; Pederson M.; Singh D.; Fiolhais C. 1992. Atoms, molecules, solids, and surfaces: applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. Phys. Rev. B 46:11, 6671-6687.
- [55] Becke, A.D. **1992**. Density-functional thermochemistry. J. Chem. Phys; 98:7, 5648-5652.
- [56] Parr, R. G.; Yang, W. - 1989. Density Functional Theory of Atoms and Molecules; Oxford Univ. Press: Oxford.
- [57] Politzer Peter. Truhlar Donald G. 1981. Chemical Applications of atomic and molecular electrostatic potentials. 1st edition. Nueva York, Plenum press.
- [58] Murray, J.S.; Sen, K. 1966. Molecular electrostatic potentials, concepts and applications. Amsterdam. Elsevier Science B.V. Vol 3.
- [59] Parr R.G., Yang W.J. **1984**. Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. Am Chem Soc; 106,4049-4050.
- [60] Dennington, R.; Keith, T.; Millam, , 2009 GaussView, Version 5. J. Semichem Inc., Shawnee Mission KS.
- [61] Fernández-G J.M., Rubio-Arrollo M., Soriano-Garcia M., Toscano R.A., Pérez-César M. 1985. Synthesis and molecular structure of prolame: an amino-estrogen with prolonged anticoagulant and brief strogenic effects. Steroids;45:151-7.
- [62] Lemini C., Jaimez R., Toscano R. 2004. Confirmation of the C-14 stereochemistry of pentolame by single crystal X-ray analysis of its monohydrate. Rev. Soc. Quím. Méx; 48:256-259.

- [63] Szabo, A.; Ostlund, N. S. 1989. Modern Quantum Chemistry. New York. McMillan Publishing company.
- [64] W. J. Hehre, R. F. Stewart, and J. A. Pople. **1969**. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. Use of Gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals. *J. Chem. Phys*; 51:2657-64.
- [65] M. J. S. Dewar and W. Thiel. **1977**. Ground-States of Molecules. The MNDO Method: Approximations and Parameters. *J. Am. Chem. Soc.*, 99:4899-907.
- [66] A. D. Becke. **1993**. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys*; 98:5648-52.
- [67] G. A. Petersson, T. G. Tensfeldt, and J. A. Montgomery Jr. **1991**. A complete basis set model chemistry. III. The complete basis set-quadratic configuration interaction family of methods. *J. Chem. Phys*; 94:6091-101.
- [68] Y. Zhao, N. E. Schultz, and D. G. Truhlar. **2005**. Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Phys*; 123:161103.
- [69] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi. **2005**. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev*; 105:2999-3093..
- [70] <http://dx.doi.org/10.2210/pdb1qcm/pdb>
- [71] Lovell MA, Xie C, Gabbita SP, Markesbery WR. **2000**. Decreased thioredoxin and increased thioredoxin reductase levels in Alzheimer's disease brain. *Free Radic Biol Med*; 28:418–427.
- [72] Murray IV, Sindoni ME, Axelsen PH. **2005**. Promotion of oxidative lipid membrane damage by amyloid beta proteins. *Biochemistry*. 44:12606–12613.
- [73] George A. Jeffrey. 1997. An introduction to hydrogen bonding. Oxford university press.
- [74] Gridley Kelly E., Green Pattie S., Simpkins James W. **1998**. A novel, synergistic interaction between 17 β -Estradiol and glutathione in the protection of neurons against β -Amyloid 25-35-Induced Toxicity In Vitro. *Mol Pharm*; 54:874-880.