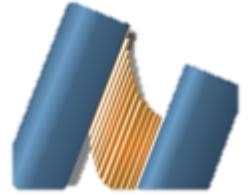




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**CENTRO DE NANOCIENCIAS Y NANOTECNOLOGÍA**

**LICENCIATURA EN NANOTECNOLOGÍA**  
**BIOTECNOLOGÍA**



**Interacción electrónica de las bases sintéticas del ADN**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:**  
**LICENCIADO EN NANOTECNOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**RUBEN CHANES GONZALEZ**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR.ARMANDO REYES SERRATO**

**ENSENADA, BAJA CALIFORNIA ENERO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Hago constar que el trabajo que presento es de mi autoría y que todas las ideas, citas textuales, datos, ilustraciones, gráficas, etc. sacados de cualquier obra o debidas al trabajo de terceros, han sido debidamente identificados y citados en el cuerpo del texto y en la bibliografía y acepto que en caso de no respetar lo anterior puedo ser sujeto de sanciones universitarias.

Afirmo que el material presentado no se encuentra protegido por derechos de autor y me hago responsable de cualquier reclamo relacionado con la violación de derechos de autor.

---

*Ruben Chanes Gonzalez*



*Para mi familia y amigos.*



## **Agradecimientos.**

A mis padres Iliana y Ruben por darme la oportunidad de estudiar una licenciatura, por sus consejos y siempre apoyarme en todas mis decisiones académicas y personales.

A mi tutor Armando Reyes por siempre tratar de impulsarme, ayudarme a concluir mis estudios, y por permitirme formar parte de Matematike en mi servicio social.

A todos mis compañeros de la carrera por que cada uno de ellos me enseñó algo para seguir adelante y mejorar mi formación académica.

A todos los profesores de la Licenciatura en Nanotecnología de la UNAM, que me ayudaron a mi formación profesional.

Por último los proyectos PAPIIT IN112917, DEGAPA UNAM y LANCAD-UNAM-DGTIC-084 por permitir desarrollar este trabajo de investigación.



## Resumen

En este trabajo se estudia la interacción entre las moléculas 5SICS-NaM, mediante cálculos químicos computacionales. Se utilizó el programa *Maestro* para diseñar las moléculas y *MOPAC* para realizar los cálculos semi-empíricos y determinar qué tipo de interacción se presenta entre las moléculas, cuando se encuentran a una distancia de mínima energía. Estas moléculas han sido desarrolladas por Romesberg y colaboradores para formar un par de bases sintéticas, que pueda insertarse en la cadena de ADN con el objetivo de ampliar el código genético. Con esta nueva base sintética se desarrollarán nuevas técnicas para codificar aminoácidos no naturales, con el fin de obtener nuevas proteínas y emplearlas en áreas como la biomedicina y la biotecnología. En orden de poder conocer las interacciones entre las bases sintéticas, en este trabajo, se utilizaron cálculos químicos computacionales semi-empíricos para realizar simulaciones de las moléculas y así determinar las interacciones que presentan.

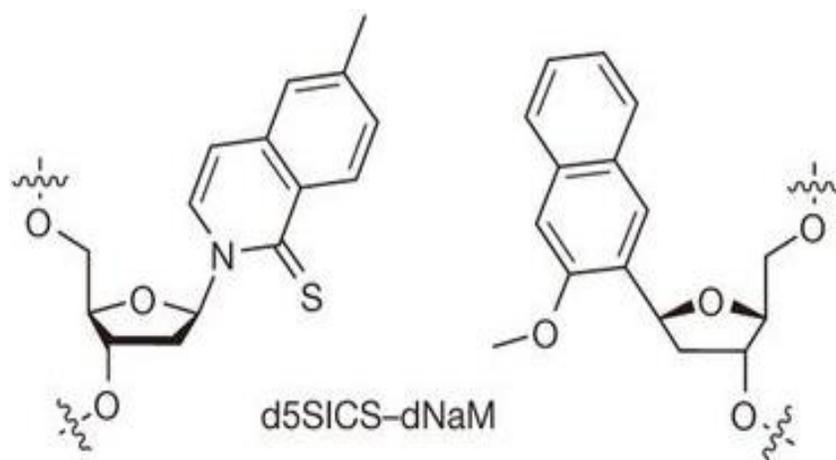


Agradecimientos.....	6
Resumen.....	8
1. Introducción.....	12
1.1 Biología Sintética.....	12
1.2 El código genético.....	14
1.3 Expansión del código genético.....	15
1.5 Química computacional	
1.5.1 Métodos en química computacional.....	17
a) Ab-initio.....	18
b) Métodos Semi-Empíricos.....	19
c) <i>MOPAC</i> .....	21
1.5.2 Coordenadas internas.....	22
2. Antecedentes	
a. Efforts towards expansion of the genetic alphabet DNA polymers recognition of a highly stable self pairing hydrophobic base.....	24
b. Discovery, Characterization, and Optimization of an Unnatural Base Pair for Expansion of the Genetic Alphabet.....	24
c. Optimization of an Unnatural Base Pair Towards Natural-Like Replication.....	25
d. What Sustains the Unnatural Base Pairs (UBPs) with No Hydrogen Bonds.....	26

3. Hipótesis.....	27
4. Objetivos.....	27
4.2. Generales.....	27
4.3. Particulares.....	27
5. Metodología	
5.1. Descripción molecular de las bases sintéticas.....	28
a) Moléculas 5SICS-NaM.....	28
5.2. Procedimiento.....	29
6. Análisis de resultados.....	31
6.1. Cálculo 5SICS-NaM fase gas.....	31
6.2. Cálculo 5SICS-NaM solvente.....	36
7. Conclusiones.....	40
8. Bibliografía.....	41
9. Anexos.....	43

## 1. Introducción

Un grupo de investigadores dirigidos por el Dr. Floyd Romesberg, ha trabajado en los últimos años en desarrollar un par de bases sintéticas para expandir el código genético. Publicaron un artículo en el cual, se muestra que las moléculas d5SICS y dNaM de la Figura 1, pueden ser utilizadas con este fin. Las moléculas d5SICS y dNaM, son bases sintéticas que pueden ser introducidas en el ADN para expandir el código genético, con esto se pretende ampliar las posibles combinaciones que existen en la naturaleza para sintetizar diferentes proteínas. Esta nueva herramienta puede ser utilizada para especificar qué proteínas deben ser codificadas y modificadas, con el fin de modular la estructura genética de un microorganismo y aprovechar sus nuevas características para aplicarlas en distintas áreas de la biotecnología, ya sea en el sector farmacéutico o industrial.



**Figura 1. Moléculas d5SICS-dNaM mostradas en el artículo, A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet (Malyshev, 2014)**

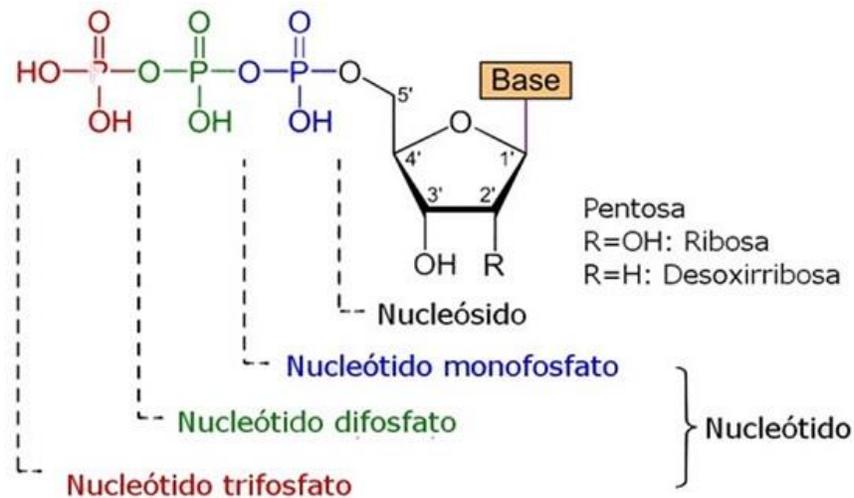
## **1.1 Biología sintética**

Un desarrollo muy importante de la biología se ha dado en el último par de décadas, con la ayuda de otras ciencias como la química, la física y las matemáticas, que se implementaron para comprender fenómenos biológicos que ocurren a nivel atómico, imposibles de comprender anteriormente. El conocimiento de la importancia del ADN (ácido desoxirribonucleico) en el organismo, dio lugar a que se realizaran innumerables proyectos de investigación. Principalmente enfocados a descubrir las propiedades del ADN, y la forma en que almacena la información genética.

La biología sintética es un término que surgió en los años 80 para referirse a la tecnología encargada de la producción de las primeras bacterias modificadas genéticamente que poseían uno o más genes ajenos al código genético natural (Cevallos, 2015). Hoy en día el término de biología sintética es utilizado para referirse a la ciencia y a las técnicas utilizadas para diseñar y construir genes que brinden características y funciones nuevas a organismos vivos, que no posean de forma natural (Cevallos, 2015). Es posible modificar genéticamente una bacteria que se utilice en la industria, para distintos fines, ya sea para degradar ciertos compuestos, para acelerar su reproducción, su resistencia a distintas temperaturas o para que esa bacteria logre degradar a otro compuesto que naturalmente no sea posible. Sin embargo la biología sintética tiene alcances mayores a modificar bacterias, o microorganismos, de hecho pueden crear un organismo totalmente nuevo. La meta principal de la biología sintética es modificar microorganismos para aprovecharlos en diferentes sectores industriales, tanto en el área de energías renovables como en la medicina, por ejemplos en la creación de vacunas, anticuerpos y biomarcadores (synthorx, 2017). Esta nueva rama de la biología nos muestra un gran potencial innovador en distintas áreas.

## 1.2 El código genético

Por definición el código genético es el conjunto de reglas que define la traducción de una secuencia de nucleótidos en el ARN (ácido ribonucleico) a una secuencia de aminoácidos en una proteína, en todos los seres vivos. (A. Malyshev, 2014). El ADN (ácido desoxirribonucleico) es un polímero de nucleótidos. Como se puede observar en la Figura 2, cada nucleótido está compuesto por un monosacárido de cinco carbonos (pentosa), la desoxirribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada. Estructuralmente, el ADN es una doble cadena de nucleótidos, las cuales están unidas por enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas. Estas pueden ser: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T) en el ADN y uracilo (U) en el ARN. La disposición secuencial de estas bases a lo largo de la cadena de ADN, codifica la información genética. Mediante un proceso llamado transcripción, las bases nitrogenadas del ADN se transforman en ARN para poder llevar a cabo la etapa de traducción donde el ARN codifica a distintas proteínas (A. Malyshev, 2014).



**Figura 2. Posición de los 5 Carbonos de la pentosa, estructura de un nucleósido y diferencias entre nucleótido y nucleósido. (Murray, 2013)**

Naturalmente la secuencia de las bases nitrogenadas, codifica para los veinte aminoácidos esenciales (precursores de proteínas), indicados por medio de codones, formados por tres bases, por ejemplo: La alanina (A) puede ser codificada por estos cuatro codones GCU, GCC, GCA, GCG, mientras que la lisina (K) por estos dos: AAA, AAG. (Gagnetten, 2007) Se puede crear un total de 64 combinaciones con los nucleótidos existentes, 61 codones para los 20 aminoácidos y 3 codones de terminación, que consisten en codones de terminación y constituyen señales de terminación que interrumpen la síntesis de proteínas. En un futuro se podría lograr el diseño de nuevas formas de vida mediante el diseño de microorganismos que utilizan un código genético diferente al que actualmente emplean las formas de vida existentes en la tierra.

### **1.3 Expansión del código genético**

Años después del descubrimiento del ADN, se propuso la existencia de una tercera base sintética, sin embargo pasaron más de 30 años para que se generaran avances en síntesis orgánica y en métodos que pudieran amplificar el ADN. En 1989 se formó una base nitrogenada con isómeros de guanina y citosina la cual pudo ser replicada y transcrita en una cadena de ADN in vitro. En 1995 se descubrió que no era necesario que las bases sintéticas tuvieran enlaces de hidrógeno lo que trajo nuevas posibilidades para formar una base sintética (Thyer, 2014).

En años anteriores al 2008, en el Instituto de Investigación Scripps (*The Scripps Research Institute*) se hicieron investigaciones para lograr expandir el código genético. En esta investigación se amplió el código de 2 pares de bases naturales, es decir la (Adenina:Timina) y (Citosina:Guanina) a 3 pares de bases, donde se implementaron las nuevas moléculas (X:Y). Iniciando con una cantidad de 3600 pares de bases que poseían características similares a las de bases naturales, se encontró que las moléculas nombras *dSICS* y *dMMO2*, formaban un par de

bases sintéticas con características muy similares a las bases naturales, que podrán ser reconocidas por la ADN polimerasa. Surgió un gran interés en estas moléculas, puesto podían formar parte de la cadena de ADN. (Romesberg, 2008)

Posteriormente en el 2014, al tratar de optimizar las moléculas dSICS y dMMO2 se encontraron las moléculas d5SICS y dNaM. Estas nuevas moléculas poseen una unión de intercalación, que es la inclusión reversible entre una molécula y otra molécula justo como se da en el ADN. (Romesberg, 2014).

Las características que respaldan a estas dos moléculas, para ser utilizadas como par base sintéticas, son las siguientes.

- Al sintetizarse muestran una conservación de replicación de por lo menos  $10^4$ , en comparación con las naturales de  $10^5$ .
- Las moléculas se pueden sintetizar utilizando el Fragmento de *Klenow* (un tipo de polimerasa) o por la *Taq pol* (polimerasa utilizada en laboratorio para PCR).
- Este par base se logró transcribir a ARN en sus dos orientaciones.
- La técnica de amplificación de PCR, logra replicar la base sintética millones de veces con errores de  $10^{-3}$  a  $10^{-5}$  (Romesberg, Romesberg LAB, 2015).

Las moléculas d5SICS y dNaM, no forman enlaces de hidrógeno entre ellas, como lo hacen las otras bases naturales, sino que presentan interacciones hidrofóbicas, que al momento de interactuar con la cadena de ADN y las otras moléculas presentes, las hace sumamente estables, y a su vez son reconocidas por la ADN polimerasa como si fueran parte de la cadena de ADN, lo que hace que se puedan replicar como si fueran bases naturales. Al implementar dos letras más al alfabeto del ADN se logrará pasar de tener 64 posibles combinaciones a 127, lo que amplía las posibilidades de sintetizar diferentes aminoácidos, lo que lleva a construir proteínas especializadas para realizar

diferentes tareas. Un ejemplo podría ser que una bacteria que no posea la capacidad de resistir altas temperaturas, con esta tecnología lo pueda hacer o que una levadura posea capacidades de degradar azúcares a un ritmo mucho mayor (synthorx, 2017).

#### **1.4 Química computacional**

La química computacional consiste en la predicción de las propiedades de sistemas atómicos y moleculares, mediante cálculos complejos utilizando softwares y ordenadores, basados en las leyes fundamentales de la mecánica cuántica, y resultados experimentales (Leach, 2001).

La química computacional es la evolución de la química teórica puesto se centra en la aplicación de los métodos de cálculo para resolver ecuaciones y calcular propiedades a nivel molecular. Dado que la química computacional es útil en la comprensión de sistemas químicos, es utilizada como herramienta de aprendizaje y de respaldo en investigaciones experimentales. La mayoría de estas técnicas de cálculo se basa en la ecuación de Schrödinger, y algunas otras con resultados experimentales previamente obtenidos. De la química computacional se puede obtener la siguiente información, densidad de carga, estados intermediarios de reacción, ángulos de enlace, propiedades electrónicas de la molécula, etc. En todos los casos, el tiempo de cálculo aumenta rápidamente a medida que el tamaño del sistema estudiado crece, este sistema puede ser una simple molécula o un grupo de éstas. Es importante conocer que no existe un método único para realizar simulaciones, sino que existe una gran cantidad de métodos que son específicos para cada situación y tipo de estudio. De estos se pueden mencionar tres principales grupos, los *ab initio*, los semi-empíricos y los de mecánica molecular (Cuevas & Cortés, 2003).

### 1.5.1 Métodos en química computacional

#### a) *Ab-initio*

Los métodos *ab-initio*, que significa “a partir de primeros principios”, están basados en diferentes métodos de la química cuántica los cuales utilizan la ecuación de Schrödinger asociada al Hamiltoniano. Este tipo de métodos no utilizan ningún parámetro empírico o semiempírico. En esta rama de la ciencia, se dice que proviene de los primeros principios si se basa directamente en las leyes de la física y no realiza suposiciones o ajusta parámetros, para obtener un resultado aproximado. En este caso, como se mencionó, este método es *ab-initio* porque utiliza simplemente la ecuación de Schrödinger. Basándose simplemente en los niveles de energía de los átomos, los métodos *ab initio* necesitan definir un nivel de teoría (el método) y un conjunto base. Estos métodos poseen la mejor exactitud en cuanto a cálculo, puesto que se puede conocer el margen de error con el cual se calculan las interacciones.

El método de Hartree-Fock (HF), es un método *ab-initio* y es una extensión de la teoría de orbitales moleculares, en la cual no se toma en cuenta la correlación electrónica.

Otro método es el DFT (por sus siglas en inglés Density Functional Theory), el cual es utilizado por algunos *ab initio* para determinar la estructura electrónica molecular. Este método es un procedimiento para resolver una ecuación tipo Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica (Cuevas & Cortés, 2003).

#### b) Métodos Semi-empíricos

Los métodos semi-empíricos de química cuántica están basados en Hartree-Fock, pero hacen muchas aproximaciones y la mayoría de los parámetros son datos empíricos. Se caracterizan por

considerar simplificaciones en el operador de Fock y en parámetros para compensar los errores. Estos métodos buscan principalmente la simplicidad con el objetivo de aplicarlos a moléculas grandes sin necesidad de un gran tiempo de cálculo, utilizando bases mínimas. Se busca mantener el esquema de SCF, por sus siglas en inglés, método de campo autoconsistente. Mantener el menor número de electrones, siendo los de interés químico los de capa de valencia a su vez, se buscan parámetros que den resultados muy próximos a los experimentales.

A continuación se explicarán brevemente los métodos que surgieron a partir de la teoría de Hückel y que dieron lugar al *método de parametrización 7*, (MP7) el cual se utilizó en este trabajo para realizar las simulaciones.

Después de la teoría de Hückel, se creó la aproximación Zero differential overlap el cual no toma en cuenta los productos de las funciones de base de su misma coordenada electrónica, siempre y cuando estén localizadas en átomos distintos (Maroto, 2017). Dando lugar a que el solapamiento entre funciones de distintos átomos se anule, así como ciertos términos mono electrónicos, para evitar evaluar las integrales tri y tetra céntricas.

Posteriormente Dewar planteó la parametrización de los métodos semi-empíricos creando el método NDDO *neglect of diatomic differential overlap* y INDO *Intermediate Neglect of Differential Overlap*, posteriormente surgen otros problemas y surgen nuevas parametrizaciones dando lugar al MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap), y AM1 (Dewar, 1977) paralelo a este último está el PM3 (Parametric Method número 3), desarrollado por Stewart, colaborador de Dewar. (Stewart, 1989). El PM3 es una variación del AM1, en el que la parametrización se ha realizado de distinta forma. Stewart lleva a cabo el ajuste usando un proceso automático, optimizando todos los parámetros simultáneamente.

En estos últimos métodos la energía se agrupa en :

- Repulsiones coulombianas interelectrónicas.
- Atracciones electrón - core y Repulsiones core - core.
- Términos de intercambio de un centro y de monoeléctricos de dos centros (resonancia).

El modelo PM6 se define por la Ecuación 1.

$$V_{mn}^{PM6}(A, B) = Z'_A Z'_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle (1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB} R_{AB}})$$

**Ecuación 1. Modelo de parametrización 6 (Jensen, 2016).**

Para el método PM7 se ha reparametrizado el PM3 y PM6 utilizando datos teóricos y experimentales de unos 9000 compuestos siendo que para el MNDO, sólo se usaron 39, unos 200 para el AM1 y 500 para el PM3.

La Ecuación 2, muestra los valores específicos de los enlaces de hidrógeno, eliminando los términos core-core de Gaussian, para todos los elementos excepto para H, C, N y O.

$$V_{H-bond}^{PM7}(A, B) = -2.5(\cos\theta_{AHB})^4 e^{-80(R_{AB}-2.67)^2}$$

**Ecuación 2. Modelo de parametrización 7 (Jensen, 2016).**

La energía electrónica, incluida la energía de repulsión núcleo-núcleo calculada por los métodos semi-empíricos, es una analogía de los métodos *ab-initio*. Donde se mida la energía total cuando los electrones de valencia y el núcleo están infinitamente separados. Esta energía es convertida a calor de formación utilizando la ecuación 3.

$$\Delta H_f(\text{molecula}) = E_{elec}(\text{molecula}) - \sum^{Matomos} E_{elec}(\text{atomos}) - \sum^{Matomos} \Delta H_f(\text{atomos})$$

**Ecuación 2. Método para calcular el calor de formación en los métodos semi-empíricos**

**(Jensen,2016).**

**c) MOPAC**

El llamado Molecular Orbital Package, es un programa usado para el estudio de estructuras moleculares, reacciones y el estudio del estado sólido. Para calcular los orbitales moleculares, el calor de formación y la derivada con respecto a la geometría molecular, se utilizan los hamiltonianos semi-empíricos MNDO, AM1, PM3, PM6 y PM7. Con base en los resultados, este programa puede calcular el espectro vibracional, cantidades termodinámicas, efectos de sustitución isotópica, y constantes de fuerza para moléculas, radicales, iones y polímeros. (Stewart,2017)

La simulación se llevó a cabo indicando los siguientes comandos: PM7, MULLIK, THERMO, PRECISE y ESP=78.5

PM7. Se refiere al método de parametrización. Es el método semiempírico empleado en el programa *MOPAC*.

MULLIK. Indica la realización de un análisis poblacional Mulliken.

DENSITY. Imprime la matriz de densidad normal para el método, Restricted Hartree Fock.

PRECISE. Demanda que el criterio de optimización se eleve en un factor de cien, lo que permite obtener resultados más precisos.

ESP=78.5. Describe una situación en la que las moléculas se encuentran solvatadas en una solución implícita.

### 1.5.2 Coordenadas Internas

Para poder realizar un cálculo en cualquier método de química computacional, es necesario conocer las distancias entre los átomos, para realizar las operaciones; ya que en la mayoría de las ecuaciones empleadas, está presente una variable  $x$ , con unidades de distancia. Existen dos tipos principales de coordenadas para especificar las posiciones de los átomos. Las coordenadas cartesianas, que definen un espacio tridimensional ( $x, y, z$ ) y que especifica a cada átomo por su posición en relación a un origen  $x=0, y=0, z=0$ . Con esta información la computadora conocer la posición exacta de cada átomo en el espacio y podrá hacer cualquier tipo de cálculo, además es un sistema coordinado fácil de imaginar en el espacio real. El otro sistema coordinado empleado por diferentes modelos computacionales, es el sistema interno. Este es un poco más complejo que el sistema cartesiano, y consisten en establecer la posición de los átomos de una molécula con respecto a otra que ya esté posicionada, utilizando 3 variables: La distancia entre los dos átomos, el ángulo que forman y el ángulo de torsión (diedro). Si tenemos dos átomos de carbono entonces el  $C_2$ , estará a  $X$  angstroms ( $\text{Å}$ ) de distancia, con  $Y$  grados y  $Z$  grados de torsión, con respecto a  $C_1$ . Como ejemplo, en el apéndice A tenemos al etano y su configuración en coordenadas internas. (Leach, 2001)

Comprendiendo la importancia que tienen las moléculas d5SICS y dNaM, en este trabajo de investigación, se utilizará la química computacional para hacer simulaciones, con el objetivo de caracterizar las interacciones que poseen las moléculas y verificar que tipo de enlace presente es hidrofóbico, justo como se menciona en el artículo.

Es importante conocer más acerca de estas moléculas (d5SICS y dNaM) y comprender por qué pueden permanecer en la cadena de ADN. En este trabajo se estudió más a fondo estas dos moléculas. Se utilizaron programas de cómputo donde se simuló su conformación y se calculó la

densidad electrónica. El cálculo de la densidad electrónica de las moléculas nos proporcionó más información acerca de las interacciones que suceden entre ellas, confirmando que son capaces de estar presentes en el ADN y así expandir el alfabeto del ADN.

## 2. Antecedentes

Para realizar este trabajo de investigación, se recolectó información de distintos artículos; en esta sección se explicará brevemente los avances de cada investigación en orden cronológico y se expondrán los datos más importantes.

En el artículo titulado, *Efforts towards expansion of the genetic alphabet DNA polymers recognition of a highly stable self pairing hydrophobic base*, se observó la importancia de la hidrofobicidad en el doblamiento y en la estabilidad de una proteína por lo que se exploró el uso de interacciones hidrofóbicas para generar un par base ortogonal para el almacenamiento y replicación del código genético (Mcminn, 1999). En los experimentos anteriores a este estudio, donde se incorporaron bases sintéticas hidrofóbicas, se observaba una desestabilización de la cadena ADN dúplex en relación con la cadena nativa (Schweitzer, 1995).

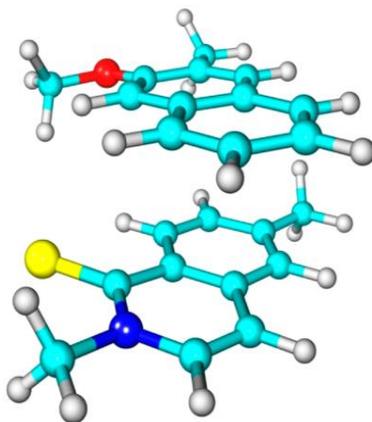
Por último este estudio muestra que la hidrofobicidad es un impulsor suficiente para la estabilidad y selectividad del acoplamiento, a su vez el enfoque basado en la hidrofobicidad permite expandir el código genético evadiendo la tautomerización, que fue un gran obstáculo para su expansión (Horlacher, 1995).

En el artículo *Discovery, Characterization, and Optimization of an Unnatural Base Pair for Expansion of the Genetic Alphabet*, se realizaron pruebas a un conjunto de 3600 moléculas para determinar cuáles de ellas presentan características que las hacen candidatas para ampliar el código genético. siendo estas capaces de ser replicadas por DNA polimerasa y que no se apareen entre sí, o con otros nucleótidos naturales. Se realizaron dos pruebas independientes, las cuales indicaron que la SICS y la MMO2, eran las mejores candidatas. (Leconte A.M., 2008). Para continuar con el estudio y comprobar el comportamiento de estas dos, se realizó un análisis cinético de estado estacionario (experimento que mide la constante de velocidad de una reacción en un sistema

aislado, donde las variables de estado permanecen constantes), el cual indicó que el apareamiento incorrecto SICS:SICS se daba con frecuencia, esto condujo a la optimización de la molécula, dando como resultado 5SICS, la cual presenta un bajo apareamiento entre sí. Finalmente se siguieron haciendo pruebas de cinética de estado estacionario con el nuevo par 5SICS:MMO2, las cuales indicaron una alta eficiencia catalítica, una fácil replicación y selectividad. Los experimentos revelaron que seguía ocurriendo el apareamiento incorrecto entre moléculas, y la replicación seguía siendo limitada. Esto hace que las moléculas no sean viables para ampliar el código genético, por lo que se sugirió optimizar la molécula MMO2.

El estudio presentado en *Optimization of an Unnatural Base Pair Towards Natural-Like Replication* (Seo, 2009), nos muestra que las moléculas dMMO2 y d5SICS son replicadas por el fragmento de Klenow de la DNA polimerasa I de E. coli (Leconte A.M., 2008), con la mayor eficiencia y fidelidad de todas las moléculas candidatas reportadas anteriormente. Sin embargo, aún son mucho menos eficientes que las bases naturales, por este motivo se optimizaron. Se crearon dos moléculas derivadas de la MMO2; la 5FM y la NaM, que poseen diferente estructura y características hidrofóbicas y polares. Ambas son mucho más eficientes puesto que sus velocidades de síntesis están en el orden de  $1.0^{16} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$  comparado con  $1.0^{14} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$  y  $1.0^{15} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$ . Después de experimentar con distintos oligonucleótidos y orden de posición, se concluye que la molécula NaM posee la mayor eficiencia de replicación y una mínima fidelidad de  $10^3$  a  $10^4$  replications. Estos resultados indican que el comportamiento de las bases sintéticas d5SICS-dNaM, es el más cercano a un par base natural. Finalmente para nuestro estudio, nos basamos en el artículo *What Sustains the Unnatural Base Pairs (UBPs) with No Hydrogen Bonds* (Jahiruddin, 2015) para desarrollar nuestro experimento. En 2015 Jahiruddin y Datta investigaron la interacción de las bases sintéticas d5SICS-dNaM dentro de un segmento de ADN. Realizaron

el estudio por medio de cálculos mecánico cuánticos (DFT y métodos de función de onda). Encontraron que, en la cadena de ADN, los pares de bases sintéticas se estabilizan por efecto de interacciones dispersivas con las bases adyacentes. A partir de los cálculos realizados, se encontró la estructura optimizada del par base sintético que se muestra en la figura 3.



**Figura 3. Estructura optimizada del par 5SICS-NaM. (Jahiruddin, 2015)**

### **3. Hipótesis**

El tipo de interacción que permite un apareamiento correcto entre las moléculas 5SICS-NaM es de tipo hidrofóbico y se determinara por medio de la distancia de interacción y su energía de formación. Con la herramienta de cálculos computacionales de métodos semi-empíricos *MOPAC*, podremos mostrar la interacción entre estas dos moléculas.

### **4. Objetivos**

#### **4.1 Generales**

Estudiar por medio de cálculos computacionales, utilizando un método semi-empírico, las moléculas 5SICS-NaM. Determinando la distancia óptima de mínima energía entre estas y calculando la energía mínima de formación en fase gas y en un solvente implícito, para identificar el tipo de interacción que presenta.

#### **4.2 Particulares**

- Optimizar la geometría de las moléculas.
- Estudiar las posiciones espaciales de las moléculas midiendo las distancias intermoleculares.
- Realizar un análisis poblacional de Mulliken hacer entender qué tipo de enlace se forma.

## 5. Metodología

### 5.1 Descripción molecular de las bases sintéticas

En este trabajo se estudiaron las moléculas 5SICS-NaM. En la figura 4, se muestran las estructuras de las moléculas; cada átomo se muestra etiquetado con un número, con el objetivo de identificar las distancias intermoleculares.

#### 5.1.a Molécula 5SICS-NaM

En la Figura 4, se observan las moléculas 5SICS y NaM, las cuales fueron modeladas en *Maestro* para ser estudiadas. La molécula 5SICS es una isoquinolina modificada; para poder nombrarla, en la Figura 5, se muestra una isoquinolina etiquetada con sus posiciones; obteniendo el nombre de *2,6-dimetil-2H-isoquinolina-1-tiona*

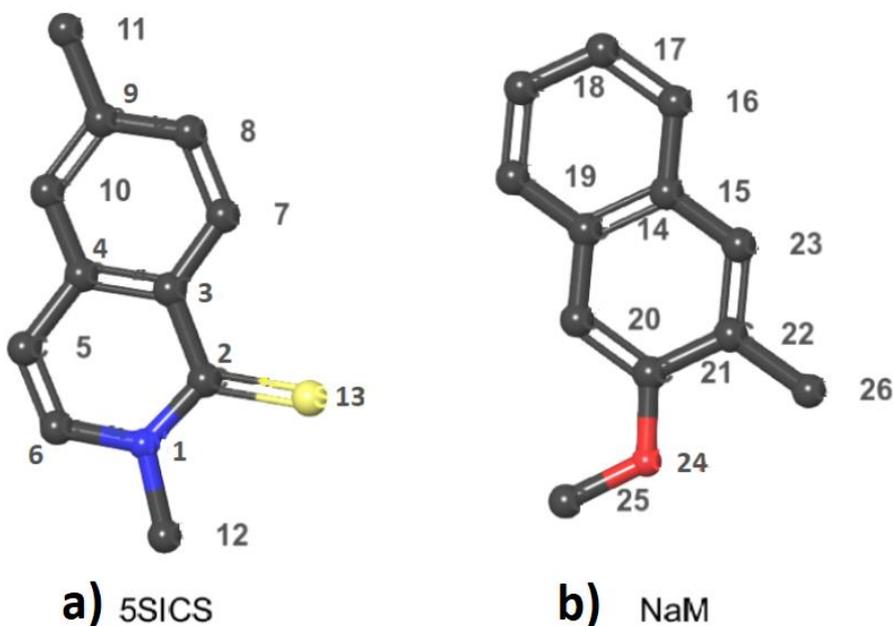
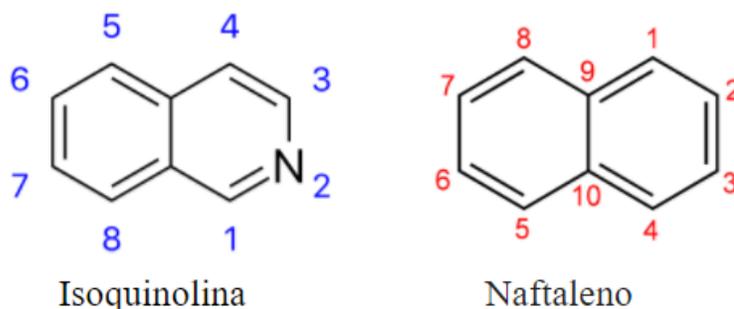


Figura 4. Geometría de las moléculas 5SICS y NaM, donde se especifica el número de cada átomo para distinguir su posición.

De manera similar, la molécula NaM, es una modificación de un naftaleno (Figura 5) y el nombre completo es *2-metoxi-3-metil-naftaleno*.



**Figura 5. Estructura de la Isoquinolina y Naftaleno.**

## 5.2 Procedimiento.

Para estudiar las interacciones electrónicas entre las bases sintéticas, se utilizaron tres programas distintos, *Maestro*, *MOPAC* y *MOLDEN*. Primero se dibujaron las moléculas, posteriormente se creó un archivo de entrada con los comandos necesarios para hacer un estudio de las interacciones electrónicas entre las moléculas y se analizaron los resultados.

### *Creación de las moléculas*

Se utilizó el programa *Maestro* para modelar las moléculas 5SICS-NaM; estas se colocaron a las distancias de interacción óptimas y en una posición coplanar, a una distancia inicial de 14 Å en el carbono #14 y el #12. Posteriormente se exportaron las estructuras con el formato de coordenadas internas con extensión (*.mopint*).

### *Creación De Archivo De Entrada*

Utilizando un procesador de texto, se agregaron los siguientes comandos a los archivos creados con extensión *.mopint*: PM7 MULLIK PRECISE y ESP=78.5 (para el solvente implícito).

Para el archivo de las moléculas 5SICS-NaM en fase gas, se modificó la bandera de optimización del átomo #14 colocando un signo negativo de tal manera que el programa ejecutara cálculos en 12 puntos distintos, empezando con 14 Å de separación, aproximándose 2 Å por cada punto. El texto se guardó con el siguiente nombre *5SICS\_NaM\_planar.dat*, siendo (.dat) la extensión que *MOPAC* reconoce.

Para el archivo 5SICS-NaM, se realizó el mismo procedimiento, con algunas variaciones. Se agregó el comando ESP=78.5, y se modificaron las distancias de interacción como se muestra en el anexo C. El texto se guardó con el siguiente nombre *5SICS\_NaM\_solvente.dat*.

### ***Ejecución Del Programa***

Utilizando un programa de control remoto llamado *MobaXterm*, se importaron los archivos (.dat) y se ejecutaron con el comando “*MOPAC 5SICS\_NaM\_planar.dat*” y “*MOPAC 5SICS\_NaM\_solvente.dat*”. Por último, se descargaron los archivos de salida y se analizaron los resultados.

### ***Análisis De Resultados***

Para ambos experimentos se generaron dos archivos de salida, el primero con extensión (.arc) y el segundo con la extensión (.out). El primer archivo es utilizado por el programa *molden*, para generar una visualización de la molécula y poder estudiar el acomodamiento atómico según la distancia. El segundo nos da toda la información requerida para hacer el análisis de resultados. Con el cual, se creó una gráfica de energía contra distancia para encontrar la distancia de mínima energía y otra para el análisis poblacional de Mulliken, donde se observó la transferencia de carga de cada átomo, en la distancia de mayor separación y se comparó con la obtenida en la distancia de mínima energía.

## 6. Análisis de resultados

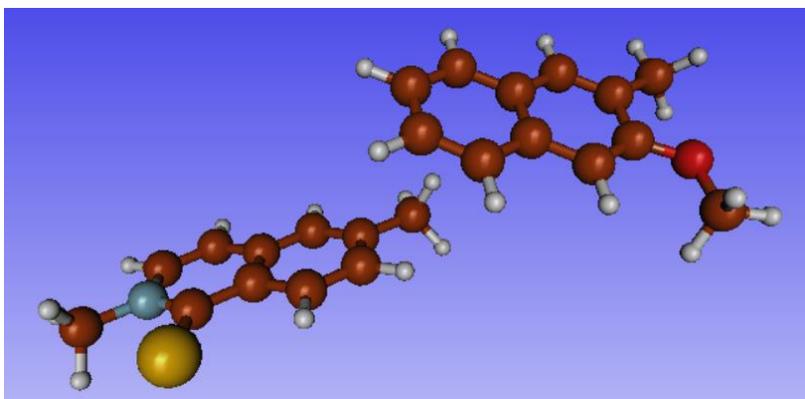
### 6.1 Cálculo 5SICS-NaM fase gas.

En este experimento, se utilizó el programa **molden** para analizar los resultados obtenidos en el archivo *5sics\_nam\_planar.arc*. En la Figura 7, podemos observar la posición inicial en la que se encuentran las moléculas, con una separación de 14 Å, entre el carbono #14 y el #12 y una orientación en el mismo plano. Esto se hizo con el objetivo de dejar que las moléculas interactúan libremente y que al irse acercando, encontraran la posición de mínima energía.



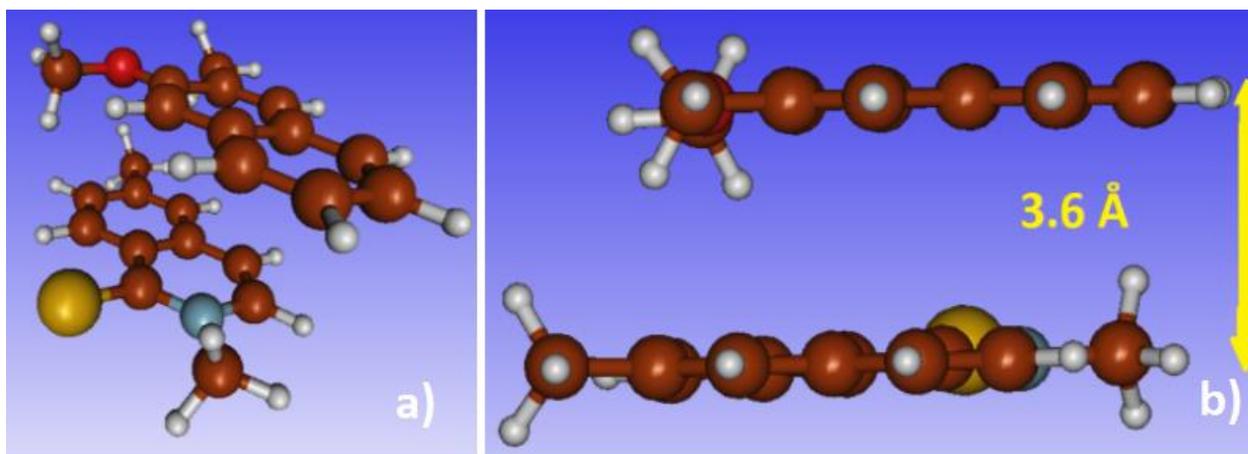
**Figura 7.** Moléculas utilizadas en el primer cálculo, 5SICS-NaM, separadas a 14 Å, entre el carbono #14 y el carbono #12.

La Figura 8, nos muestra la interacción de las moléculas a la distancia de 12 Å, en este punto es cuando las moléculas presenta la primera reorientación en el espacio. Al dejar las banderas de optimización en el archivo de entrada con el número 1, se le está indicando al programa que optimice los ángulos de enlace y los ángulos de torsión, logrando así la mejor geometría.



**Figura 8. Reorientación de las moléculas, para la distancia de 12 Å.**

Podemos comparar la Figura 3, donde se muestra la posición y orientación óptima para las moléculas 5SICS-NaM con la Figura 9-a, donde las moléculas se orientan en una posición de mínima energía, logrando una geometría similar. En la Figura 8-b, se midió la distancia vertical entre las moléculas, siendo una distancia de promedio de 3.6 Å. Si la comparamos con la distancia reportada (Jahiruddin, 2015) de 3.59 Å obtenemos una diferencia porcentual de 0.27% .

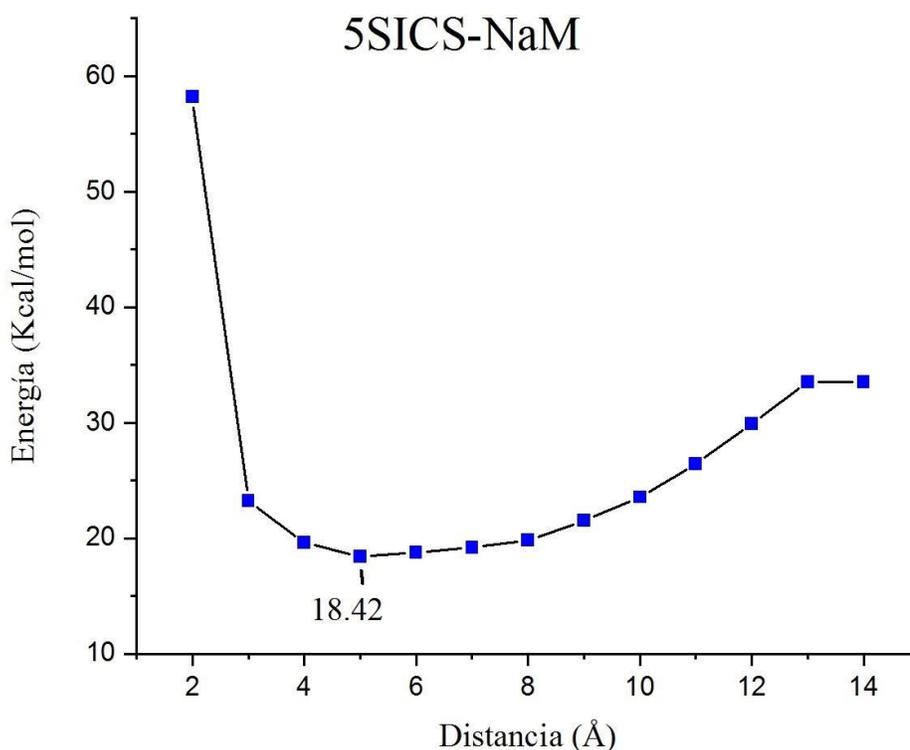


**Figura 9. a) Posición de mínima energía de las moléculas 5SICS y NaM b) Distancia vertical entre las moléculas.**

Realizando el mismo análisis del artículo (Jahiruddin, 2015), se midió la distancia del azufre #13 de la molécula 5SICS y el hidrógeno más cercano del carbono #25 de la molécula NaM, y se

encontró una distancia de 3.102 Å la cual excede la suma de los radios de Van der Waals ( $r_{vdW}^H + r_{vdW}^S = 3.0 \text{ Å}$ ). Con base a esta información, podemos eliminar la posibilidad de la existencia de una interacción de enlace de hidrógeno, y sugerir una interacción hidrofóbica.

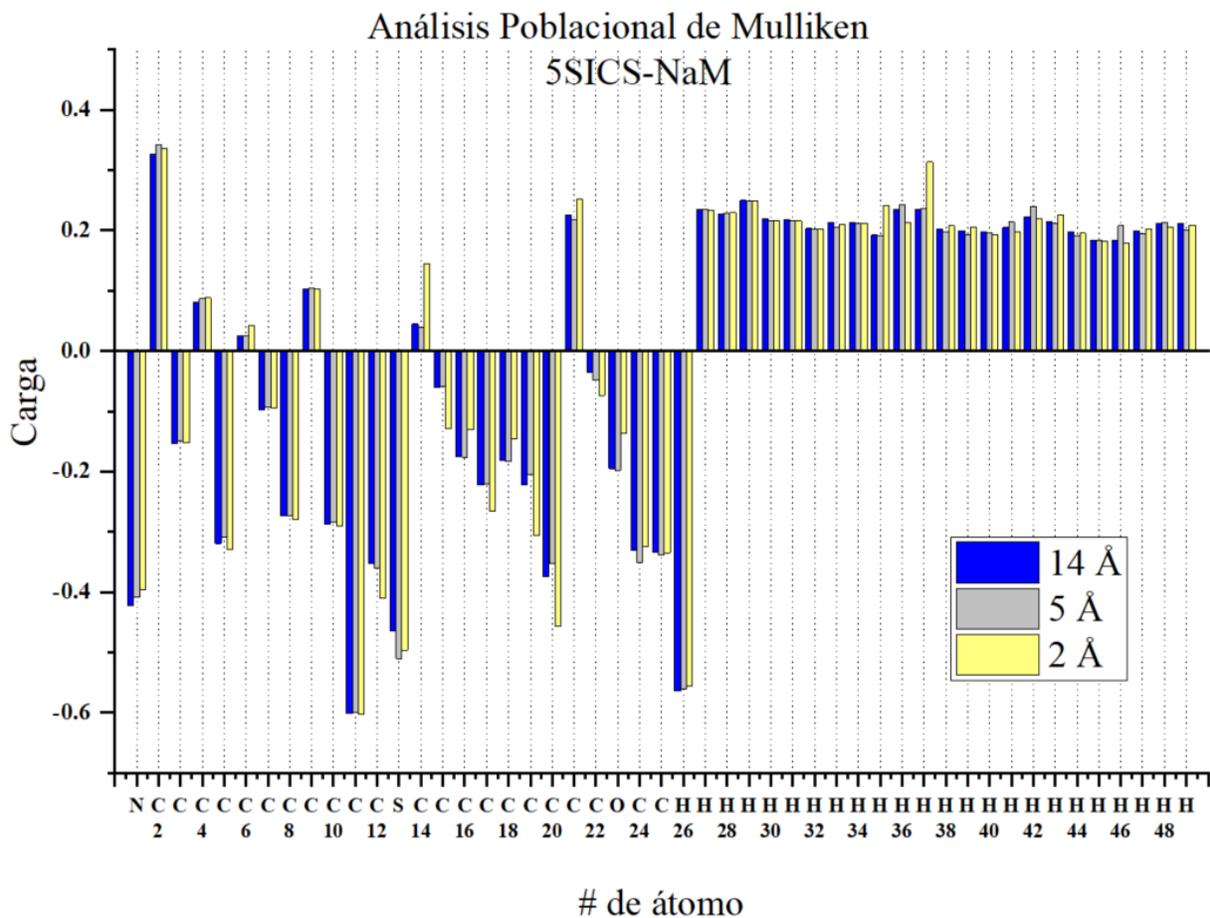
En la Figura 10, se presenta la gráfica de energía contra distancia, para el experimento 1, donde se señala el punto de mínima energía, a una distancia de interacción 5 Å entre el carbono #14 y el #12 y una distancia intermolecular vertical de 3.6 Å obteniendo una energía de calor final de formación de 18.42 kcal/mol.



**Figura 9. Energía vs Distancia para la interacción de las moléculas 5SICS-NaM**

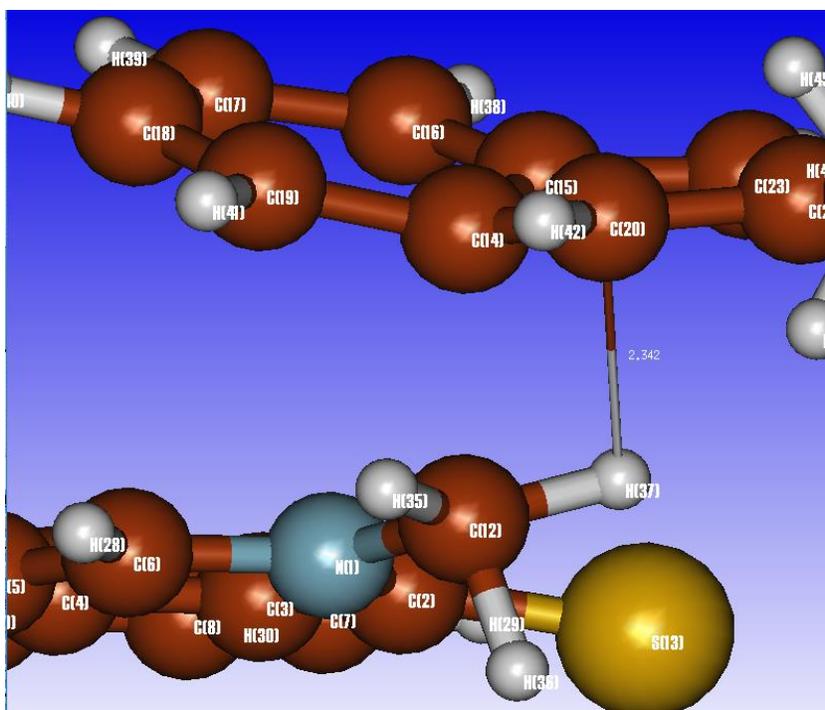
El análisis poblacional de Mulliken (APM), no indica la interacción electrónica de los elementos en las moléculas estudiadas. Al realizar una gráfica donde se expone el intercambio de carga de cada átomo, a tres separaciones intermoleculares distintas, podemos observar y conocer si existen

realmente un intercambio de carga. La Figura 10, nos muestra el APM para una distancia de *no interacción*, que es la máxima distancia del cálculo computacional a 14 Å, una de mínima energía a 5 Å y la distancia de máxima energía a 2 Å donde ocurre la mayor interacción.



**Figura 10. Análisis poblacional de Mulliken para distancias, de no interacción (14 Å), mínima energía (5 Å) y máxima energía (2 Å) para el cálculo computación 5SICS-NaM sin solvente.**

En la Figura 10, podemos observar que la mayoría de los átomos conservan la carga en las distancias de no interacción y de mínima energía. Sin embargo, la mayor diferencia de carga se presenta en la distancia de 2 Å, en específico en los carbonos 14, 15, 19 y 20, así como el hidrogeno 37.

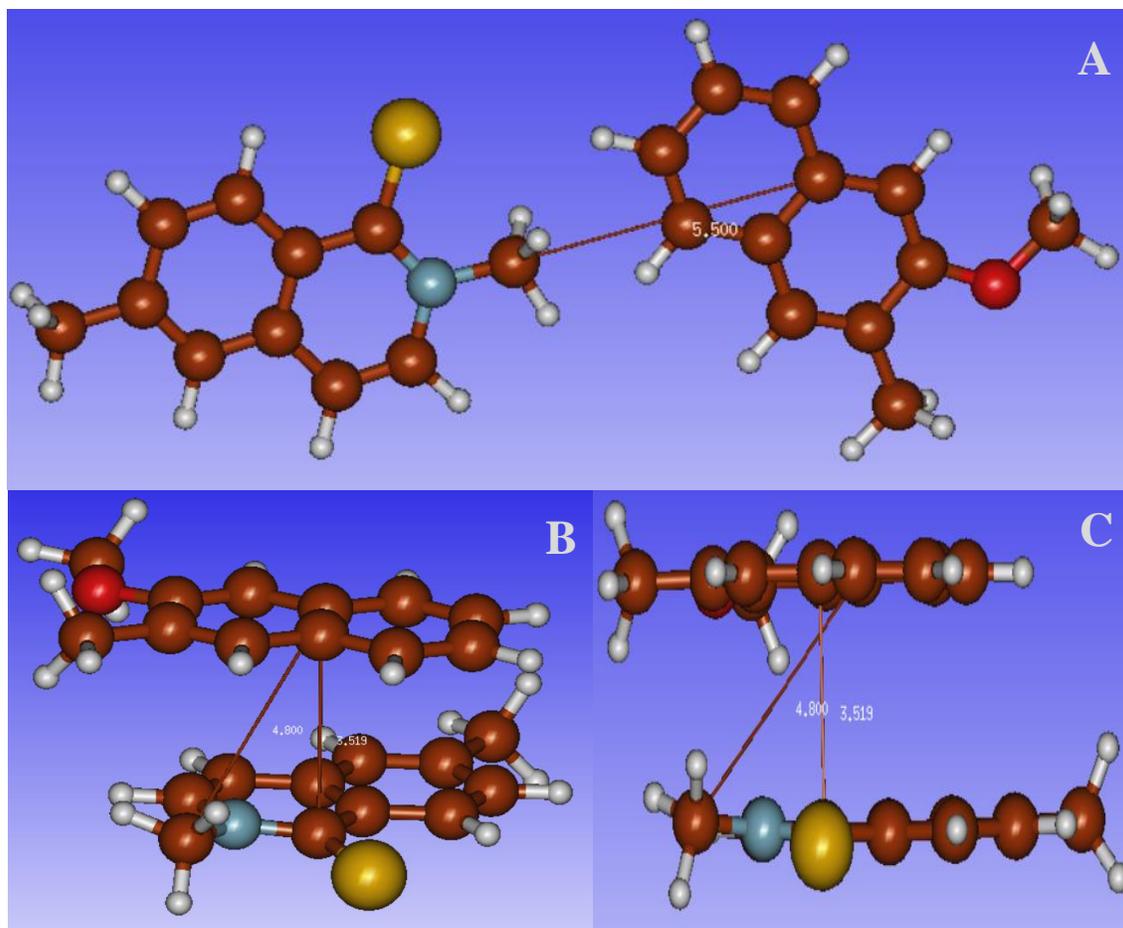


**Figura 11. Interacción de 5SICS-NaM fase gas a 2 Å de separación, especificando la distancia de interacción del los átomos 37 y 20.**

Observando la Figura 11, se distingue la distancia entre el hidrogeno 37 y el 20 la cual es de 2.34 Å, siendo una distancia menor a la de los radios de Van der Waals ( $r_{vdW}^H + r_{vdW}^C = 2.9 \text{ Å}$ ), lo cual confirma la interacción de Van der Waals, la cual no es el objetivo de este estudio, pero nos da un punto de comparación entre las demás interacciones, dándonos información del significado de la carga obtenida de cada átomo a las distancias de no interacción y de mínima energía. Lo cual puede confirmar que no existe una transferencia de carga importante, dándole más peso a la interacción hidrofóbica.

## 6.2 Cálculo 5SICS-NaM solvente.

En este caso, la estructura utilizada para hacer el cálculo es la misma, las diferencias son que se agrega el comando  $EPS=78.5$ , el número 78.5 es la constante dieléctrica del agua a 298 K, que es la temperatura usada por omisión, por el programa *MOPAC*.



**Figura 12.** A) Geometría de las moléculas a una separación de 5.5 Å. B) Geometría de las moléculas al estar en la posición de mínima energía. C) Mismo posición, mostrando otro ángulo de visión.

El cálculo ejecutado en un solvente implícito inicia en un posición igual a la Figura 7. Posteriormente al estar a una distancia de 5.5 Å, las moléculas se reposicionan, aun en una manera

planar, como se muestra en la Figura 12 Å.

La geometría de las moléculas, en la posición de mínima energía, se muestra en la Figura 12B y 12C, podemos observar la diferencia de geometría obtenidas, en fase gas y en solvente, comparando las Figuras 9 a, b y Figuras 12 B, C. Las distancias verticales son muy similares, obteniendo 3.6 Å para el cálculo en fase gas y 3.52 Å para el cálculo usando un solvente implícito. Observando la geometría, podemos ver que en la fase gas, el nitrógeno de la molécula 5SICS y el oxígeno de la NaM, tienden a estar en sentidos opuestos, a diferencia del cálculo en solvente, que tienen la misma dirección. Se puede inferir que la energía del solvente permite esta interacción.

La Figura 13, nos muestra los resultados obtenidos con el cálculo de interacción de las moléculas 5SICS-NaM en un solvente implícito. Podemos observar que las primeras 5 posiciones se mantienen a una energía similar.

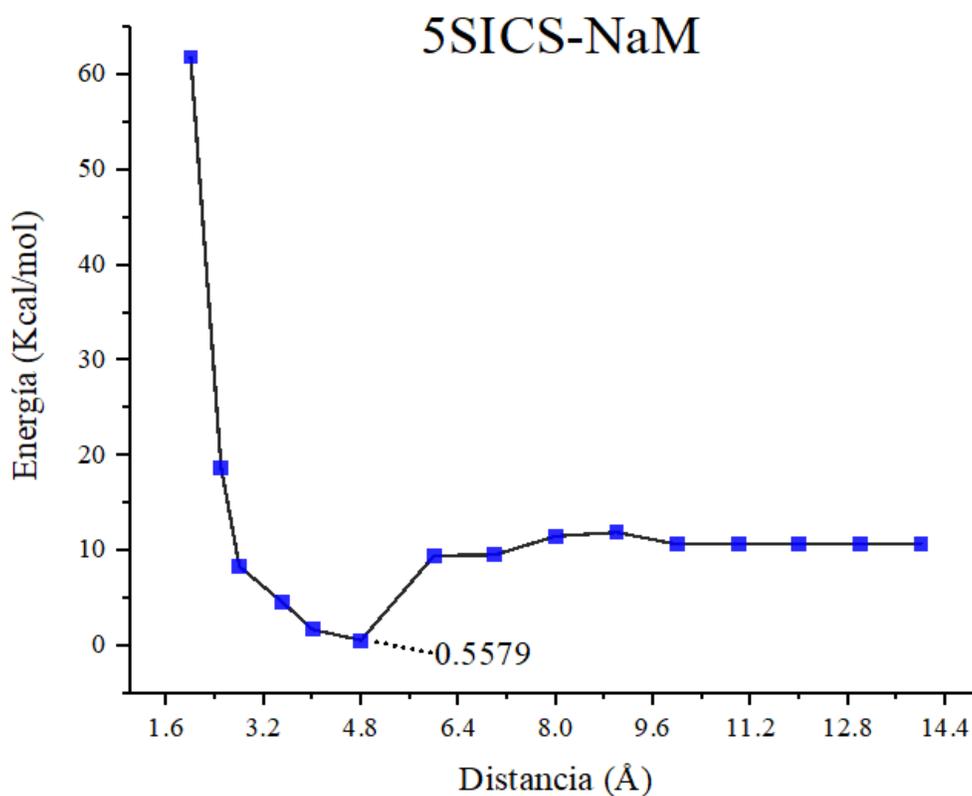


Figura 13. Resultados del cálculo de las moléculas 5SICS y NaM, en un solvente implícito.

La forma de la gráfica, es muy similar a la obtenida en fase gas, pero con energía de formación muy distinta. En este caso, la energía mínima se encuentra a la distancia de 4.8 Å entre el carbono #14 y el #12 con un valor de 0.558 Kcal/mol y una distancia vertical interatómica de 3.52 Å.

La Figura 14, nos muestra al APM, para el cálculo de interacción de las moléculas 5SICS-NaM con un solvente implícito en donde se obtienen la carga parcial de cada átomo, a la distancia de no interacción, de 14 Å, y a la distancia de mínima energía a 4.8 Å. Como se observa, la diferencia entre el intercambio dado a la distancia de no interacción y de mínima energía, está en el orden de  $\pm 0.01$ , lo cual nos indica que el intercambio de carga entre las moléculas es mínimo, y solo ocurre entre los átomos más cerca.

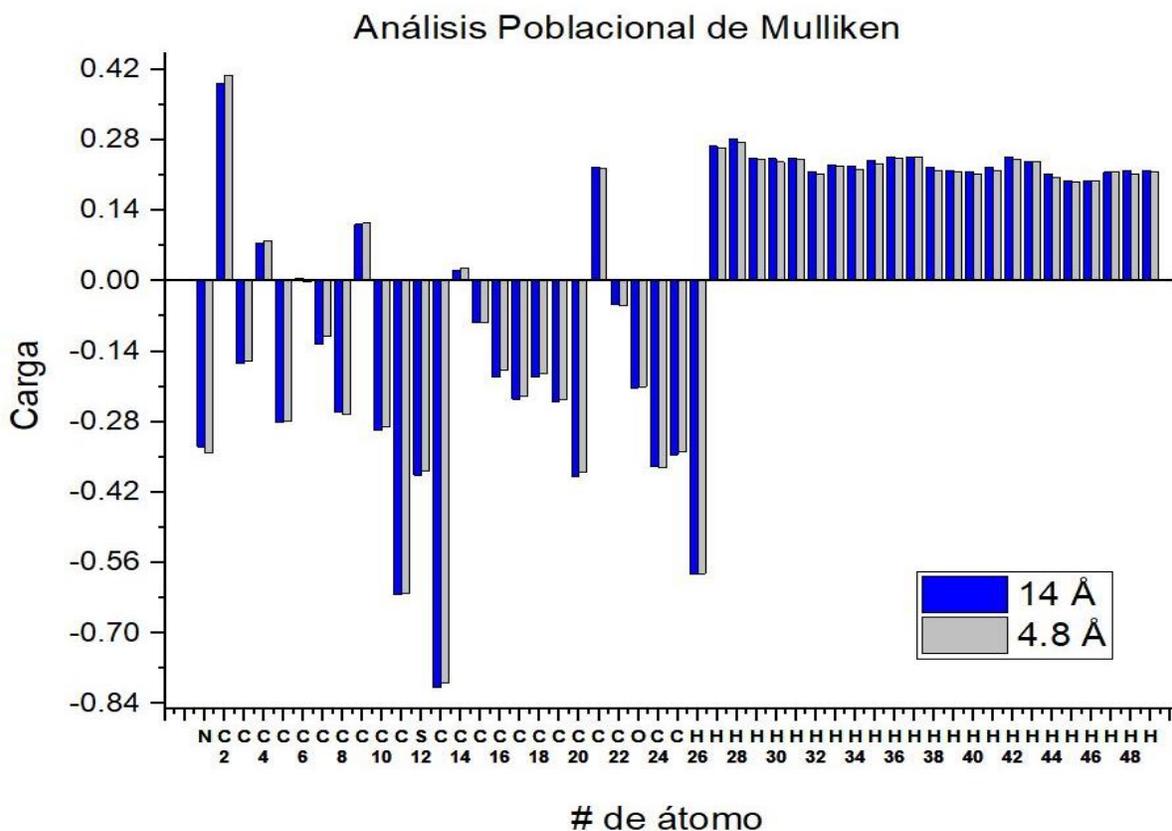


Figura 14. APM, del cálculo de interacción 5SICS-NaM con un solvente implícito.

Esto nos indica que no existe ningún enlace entre los átomos de la molécula 5SICS con los de la molécula NaM, lo que nos ayuda a confirmar la existencia de la interacción hidrofóbica. Para tener más información acerca de esta interacción se realizó el siguiente análisis.

En la Tabla 1, podemos observar distintas distancias interatómicas medidas utilizando el programa *molden*, cuando las moléculas se encuentran en la distancia de mínima energía. La distancia más pequeña es 2.62 Å entre el Hidrógeno 43 y Hidrógeno 37. La cual es mayor que la distancia de un enlace de hidrógeno en el ADN de 1.8 Å. (Wu, 2001) , descartando la posibilidad de que existan estas interacciones y reforzando la existencia de una interacción hidrofóbica.

Átomos	Número de Átomos	Distancia en Å
H-H	43-37	2.62
H-H	49-35	2.64
H-H	46-27	2.83
H-C	23-37	2.97
H-H	35-47	2.98
H-H	49-28	3.02
H-C	28-21	3.44

**Tabla 1. Distancias interatómicas de distintos átomos de las moléculas 5SICS y NaM, menores a la distancia de mínima de interacción de 3.52 Å.**

## 7. Conclusiones

Como se observó en los resultados del cálculo semi-empírico 5SICS-NaM, donde se realizó una aproximación de las moléculas 5SICS y NaM, logramos identificar la distancia de mínima energía para ambos cálculos, con el solvente implícito y sin el. La energía fue mucho menor con el solvente dando 0.55 Kcal/mol y una distancia de 3.52 Å, a diferencia de 18.43 Kcal/mol y 3.6 Å de distancia sin el solvente (H<sub>2</sub>O a 298 K) .

El análisis de Mulliken nos indicó en ambos casos que no existe un enlace fuerte entre las moléculas 5SICS-NaM, dando lugar a una posible interacción hidrofóbica.

Realizando el análisis de distancias interatómicas, podemos descartar con más certeza que no existe un enlace de hidrógeno. La distancia y energía obtenida en el cálculo con el solvente, sugiere que la interacción que presentan estas moléculas es de tipo hidrofóbico.

## 8. Bibliografía

A.Malyshev, D.K. (2014). *A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet*. Nature

Cevallos, M. A. (2015). *Biología sintética, la primera célula viva artificial*, comoves. Obtenido diciembre 2017, de: <http://www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/140/biologia-sintetica-la-primera-celulca-viva-artificial>

Cuevas, G., & Cortés, F. (2003). *Introducción a la química computacional*. Mexico: Fondo de la Cultura Económica. Pags 73-90

Dewar M. J. S. y Thiel W., (1977) *Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters* Journal of the American Chemical Society 99, 4899

Gagnetten A.M, A.I.,M. R. I. (2007) *Biología para el ingreso* Universidad Nacional del Litoral, pag 91.

Horlacher, J. , Hottiger, M. , Podust, V. N. , Hubscher, U. ,Benner, S. A. (1995) *Recognition by viral and celular DNA polymerases of nucleosides bearing bases with nonstandard hydrogen bonding patterns*. Proc. Natl. Acad Sci. U.S.A., 92, 6329-6333.

Jensen, Frank (2016) *Introduction to Computational Chemistry* 3ra edicion E.U. Wiley

Leconte A.M., Hwang G.T.,Matsuda S.,Capek P., Hari Y, Romesberg F.E. (2008, febrero). *Discovery, Characterization, and Optimization of an Unnatural Base Pair for Expansion of the Genetic Alphabet*. JACS , 2336.

Leach, A. R. (2001). *Molecular Modeling principles and applications*. Essex: pearson education limited.

Maroto Emilio San Fabián, (2017, Enero) *Cálculos Computacionales de Estructuras Moleculares* Alicante, España. pg 56-60.

Mcminn, D. L., Ogawa, A. K., Wu, Y., Liu, J., Schultz, P. G., & Romesberg, F. E. (1999, Diciembre). *Efforts toward Expansion of the Genetic Alphabet: DNA Polymerase Recognition of a Highly Stable, Self-Pairing Hydrophobic Base*. Journal of the American Chemical Society, 121(49)

Murray, R. K., Bender, D. A., & Botham, K. M. (2013). *Bioquímica De Harper 28a Edición*. McGraw-hill.

Romesberg, F. E. (2014). *Natural-like Replication of an Unnatural Base Pair for the Expansion of the Si Alphabet and Biotechnology Applications*. *Journal of the American Chemistry Society* , 826.

Romesberg, F. E. (2015, marzo). *Romesberg LAB*. accesado abril 2017, de <http://www.scripps.edu/romesberg/Research/BaseDesign.html>

Ross Thyer, J. E. (2014). *New letters for life's alphabet*. *Nature* , 509, 292.

Sk Jahiruddin, (2015) *What Sustains the Unnatural Base Pairs (UBPs) with No Hydrogen Bonds*, *Journal of Physical Chemistry*

Stewart J. J. P., (1989). *Optimization of parameters for semiempirical methods* *Journal of Computational Chemistry* 10, 221

Stewart James J. P., Stewart Computational Chemistry *MOPAC2016*, Colorado Springs, CO, USA,(2016) accesado diciembre 2017 de <HTTP://OpenMOPAC.net> .

Synthorx accesado *diciembre 2017* de <http://synthorx.com/applications/>

Young Jun Seo, Gil Tae Hwang, Phillip Ordoukhanian, and Floyd E. Romesberg (2009) *Optimization of an Unnatural Base Pair Towards Natural-Like Replication*, *J Am Chem*, 3246–3252

Wu, Zhengrong (2001) *H...N hydrogen bond lengths in double stranded DNA from internucleotide dipolar couplings* , *Journal of Biomolecular NMR* Volume 19, Issue 4, pp 361–365

## Anexo A

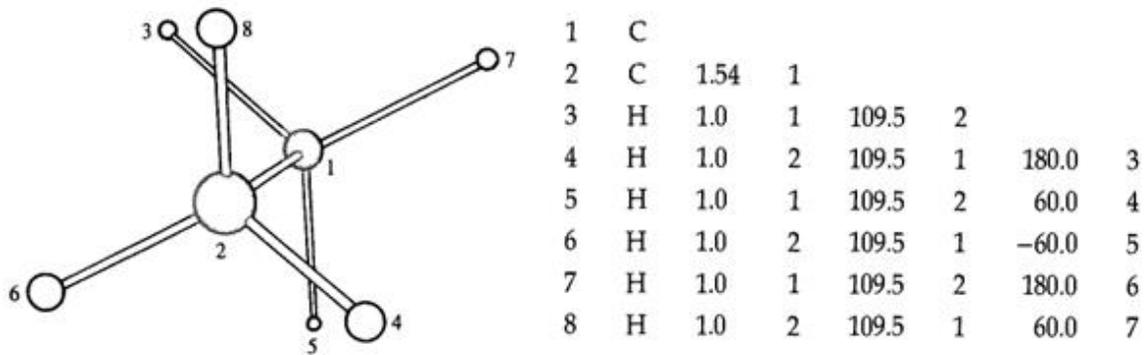


Figura 1. Izq. Modelo 3D (etano). Derecha, Coordenadas internas (Matriz Z)

## Anexo B

### Archivo de entrada *5sics\_nam\_planar.dat*

```
PM7 MULLIK PRECISE THERMO
5sics_NaM_planar
N 0.000000 1 0.000000 1 0.000000 1 0 0 0
C 1.356847 1 0.000000 1 0.000000 1 1 0 0
C 1.505974 1 115.425857 1 0.000000 1 2 1 0
C 1.423592 1 119.556288 1 0.025781 1 3 2 1
C 1.467446 1 118.931825 1 0.005474 1 4 3 2
C 1.342658 1 119.589727 1 359.980645 1 5 4 3
C 1.418646 1 122.567856 1 180.027332 1 3 2 1
C 1.408453 1 121.149078 1 179.977628 1 7 3 2
C 1.405785 1 120.129409 1 0.001454 1 8 7 3
C 1.406142 1 119.780752 1 0.013983 1 9 8 7
C 1.499993 1 120.086967 1 180.009227 1 9 8 7
C 1.460000 1 116.517840 1 179.957874 1 1 2 3
S 1.664797 1 119.446547 1 180.010509 1 2 1 3
C 14.000000 -1 170.431186 1 180.000000 1 12 1 2
C 1.417556 1 50.444160 1 180.000000 1 14 12 1
C 1.410306 1 119.824519 1 0.000000 1 15 14 12
C 1.408745 1 120.098077 1 0.000000 1 16 15 14
C 1.408464 1 120.075336 1 0.000000 1 17 16 15
C 1.408702 1 120.074506 1 0.000000 1 18 17 16
C 1.410306 1 170.268680 1 180.000000 1 14 12 1
C 1.408745 1 120.098077 1 0.000000 1 20 14 12
C 1.408464 1 120.075336 1 0.000000 1 21 20 14
C 1.408702 1 120.078573 1 0.000000 1 22 21 20
O 1.380000 1 119.935571 1 180.000000 1 21 20 14
C 1.379990 1 114.999587 1 0.000000 1 24 21 20
C 1.500044 1 119.989820 1 180.000000 1 22 21 20
H 1.080903 1 118.972257 1 179.961997 1 5 4 3
H 1.080705 1 124.239619 1 179.981089 1 6 5 4
H 1.080306 1 120.733387 1 359.985597 1 7 3 2
H 1.080741 1 119.839692 1 180.011502 1 8 7 3
H 1.080311 1 119.505983 1 179.997340 1 10 9 8
H 1.089965 1 109.475203 1 180.001587 1 11 9 8
H 1.090030 1 109.474080 1 300.004012 1 11 9 8
H 1.090013 1 109.470373 1 60.005620 1 11 9 8
H 1.090025 1 109.468900 1 180.000000 1 12 1 2
H 1.089990 1 109.469555 1 299.997985 1 12 1 2
H 1.089990 1 109.469555 1 60.002015 1 12 1 2
H 1.080156 1 120.305459 1 180.000000 1 16 15 14
H 1.080400 1 119.930267 1 179.993881 1 17 16 15
H 1.080380 1 119.985805 1 180.000000 1 18 17 16
H 1.080104 1 119.593427 1 180.000000 1 19 18 17
H 1.080156 1 120.305459 1 180.000000 1 20 14 12
H 1.080153 1 119.602111 1 180.000000 1 23 22 21
H 1.089969 1 109.471540 1 180.000000 1 25 24 21
H 1.090060 1 109.471562 1 300.003177 1 25 24 21
H 1.090060 1 109.471562 1 59.996823 1 25 24 21
H 1.089958 1 109.469986 1 180.000000 1 26 22 21
H 1.089970 1 109.469122 1 299.996432 1 26 22 21
H 1.089970 1 109.469122 1 60.003568 1 26 22 21
0
13.0 12.0 11.0 10.0 9.0 8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0
```

## Anexo B

### Archivo de entrada *5sics\_nam\_solvente.dat*

```
PM7 MULLIK PRECISE THERMO ESP=78.5
5sics_NaM_solvente
N 0.000000 1 0.000000 1 0.000000 1 0 0 0
C 1.356847 1 0.000000 1 0.000000 1 1 0 0
C 1.505974 1 115.425857 1 0.000000 1 2 1 0
C 1.423592 1 119.556288 1 0.025781 1 3 2 1
C 1.467446 1 118.931825 1 0.005474 1 4 3 2
C 1.342658 1 119.589727 1 359.980645 1 5 4 3
C 1.418646 1 122.567856 1 180.027332 1 3 2 1
C 1.408453 1 121.149078 1 179.977628 1 7 3 2
C 1.405785 1 120.129409 1 0.001454 1 8 7 3
C 1.406142 1 119.780752 1 0.013983 1 9 8 7
C 1.499993 1 120.086967 1 180.009227 1 9 8 7
C 1.460000 1 116.517840 1 179.957874 1 1 2 3
S 1.664797 1 119.446547 1 180.010509 1 2 1 3
C 14.000000 -1 170.431186 1 180.000000 1 12 1 2
C 1.417556 1 50.444160 1 180.000000 1 14 12 1
C 1.410306 1 119.824519 1 0.000000 1 15 14 12
C 1.408745 1 120.098077 1 0.000000 1 16 15 14
C 1.408464 1 120.075336 1 0.000000 1 17 16 15
C 1.408702 1 120.074506 1 0.000000 1 18 17 16
C 1.410306 1 170.268680 1 180.000000 1 14 12 1
C 1.408745 1 120.098077 1 0.000000 1 20 14 12
C 1.408464 1 120.075336 1 0.000000 1 21 20 14
C 1.408702 1 120.078573 1 0.000000 1 22 21 20
O 1.380000 1 119.935571 1 180.000000 1 21 20 14
C 1.379990 1 114.999587 1 0.000000 1 24 21 20
C 1.500044 1 119.989820 1 180.000000 1 22 21 20
H 1.080903 1 118.972257 1 179.961997 1 5 4 3
H 1.080705 1 124.239619 1 179.981089 1 6 5 4
H 1.080306 1 120.733387 1 359.985597 1 7 3 2
H 1.080741 1 119.839692 1 180.011502 1 8 7 3
H 1.080311 1 119.505983 1 179.997340 1 10 9 8
H 1.089965 1 109.475203 1 180.001587 1 11 9 8
H 1.090030 1 109.474080 1 300.004012 1 11 9 8
H 1.090013 1 109.470373 1 60.005620 1 11 9 8
H 1.090025 1 109.468900 1 180.000000 1 12 1 2
H 1.089990 1 109.469555 1 299.997985 1 12 1 2
H 1.089990 1 109.469555 1 60.002015 1 12 1 2
H 1.080156 1 120.305459 1 180.000000 1 16 15 14
H 1.080400 1 119.930267 1 179.993881 1 17 16 15
H 1.080380 1 119.985805 1 180.000000 1 18 17 16
H 1.080104 1 119.593427 1 180.000000 1 19 18 17
H 1.080156 1 120.305459 1 180.000000 1 20 14 12
H 1.080153 1 119.602111 1 180.000000 1 23 22 21
H 1.089969 1 109.471540 1 180.000000 1 25 24 21
H 1.090060 1 109.471562 1 300.003177 1 25 24 21
H 1.090060 1 109.471562 1 59.996823 1 25 24 21
H 1.089958 1 109.469986 1 180.000000 1 26 22 21
H 1.089970 1 109.469122 1 299.996432 1 26 22 21
H 1.089970 1 109.469122 1 60.003568 1 26 22 21
0
13.0 12.0 11.0 10.0 9.0 8.0 7.0 6.0 4.8 4.0 3.5 2.8 2.5 2.0
```