



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Estudio Teórico de la Interacción de Moléculas
Pequeñas de ARN con Cúmulos
Subnanométricos de Oro Semipasivados

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

FÍSICO

PRESENTA:
ALEJANDRO ACEVEDO VÁZQUEZ

TUTOR
BERTHA MOLINA BRITO

2022
Ciudad Universitaria, CD.MX.





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.

Índice general

Índice general	III
1 Resumen	1
2 Motivación	2
3 Objetivos	4
4 Antecedentes	5
4.1. Tiolatos y Au ₂	5
4.2. Nucleobases y ácidos nucleicos	7
4.3. Genoma del VIH	10
5 Marco Teórico	13
5.1. Teoremas de Hohenberg y Kohn	13
5.2. Ecuaciones de Kohn y Sham	14
5.3. Funcionales	16
5.4. Funciones base	17
5.5. Teoría cuántica de átomos en moléculas	18
Método computacional	20
6 Resultados y análisis	21
6.1. Dímero de oro y complejos de oro (CH ₃ -SAu) ₂	21
6.2. Nucleobases	34
6.3. Secuencias de nucleótidos	43
6.4. Interacción de los complejos de oro (CH ₃ -SAu) ₂ con las nucleobases y se- cuencias de nucleótidos	66
7 Conclusiones	104
Bibliografía	106

RESUMEN

En este trabajo se aplica la Teoría de la Funcional de la Densidad para estudiar las propiedades estructurales y electrónicas de complejos de dioro $(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$, nucleobases y secuencias de nucleótidos presentes en cadenas monocatenarias ubicadas en torno a Sitio de Inicio de Dimerización, en la región no traducida 5'-UTR del genoma del virus de inmunodeficiencia humana, las cuales se ha sugerido que pueden ser de importancia en el ciclo de replicación del mismo. Esto con el propósito de estudiar la interacción entre los complejos de oro con las nucleobases y secuencias de nucleótidos antes mencionados, empujando como parámetros la longitud de la trayectoria de enlace, la polarización del enlace, la transferencia de carga y la energía de interacción. De nuestros resultados y análisis concluimos que en este tipo de interacciones, a excepción de la citosina, las nucleobases se comportaran como moléculas donadoras, con la transferencia de carga de las nucleobases hacia los complejos, sin embargo, para una mejor simulación de estas interacciones se recomienda que se modele la cadena monocatenaria con dos o más nucleótidos, de lo contrario se estará sobreestimando la intensidad de la interacción, la cual varía entre 46 y 62 kcal/mol para las nucleobases y baja hasta aproximadamente 23kcal/mol para los dinucleótidos de acuerdo con nuestras interacciones (lo último tendremos que ver si se confirma una vez que hayas calculado la interacción acercando el HOMO de los dinucleótidos con el LUMO del complejo). Además, concluimos que la interacción será más intensa cuando el complejo adopta una configuración en forma de L.. Cabe destacar que estos cálculos se realizaron sin solución, con lo cual, un posible trabajo a futuro sería estudiar estos sistemas en solución y verificar si las interacciones aquí predichas se mantienen.

MOTIVACIÓN

El uso de complejos metálicos basados en oro en tratamientos clínicos se ha estudiado durante varios años en enfermedades tales como artritis, cáncer o para tratar parásitos [1]. Una de las enfermedades que se busca atacar con estos compuestos es el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), causado por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), debido a su gran tasa de mortalidad [2]. A pesar de que se han desarrollado fármacos para atacar esta enfermedad, como los tratamientos antirretrovirales, el costo para países y personas es extremadamente alto [3].

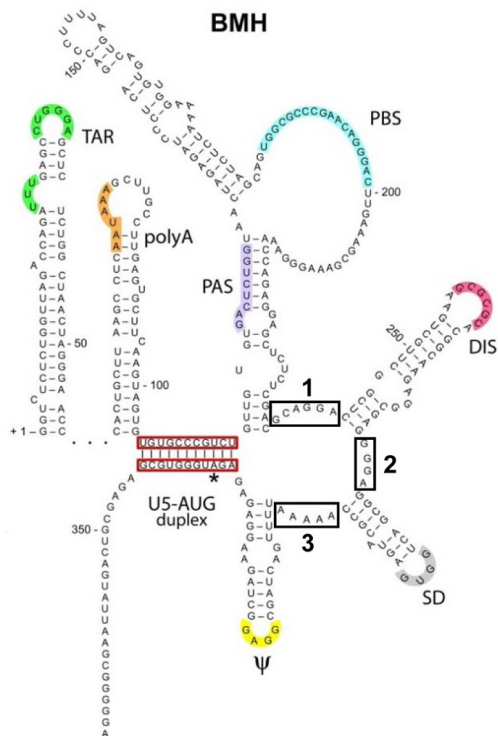


Figura 2.1: Región no traducida 5' del virus del VIH. En cuadros negros las secuencias de nucleótidos que nos interesa estudiar. Código de letras: A para adenina, G para guanina, C para citosina y U para uracilo. Imagen extraída de la referencia [4].

Conocer la estructura del genoma del VIH así como de su ciclo de replicación ha permitido elaborar algunos medicamentos que atacan distintas partes de esta estructura. Una de las zonas que es de gran importancia es el Sitio de Inicio de Dimerización (DIS por sus siglas en inglés), debido a que interviene y da origen al primer paso del ciclo de replicación del virus; esta estructura tipo tallo lazo se encuentra en la zona 5' de la región no traducida (5'-UTR) del ARN del genoma. En torno al DIS se han encontrado cadenas monocatenarias bien conservadas ricas en purinas, compatibles con la replicación eficiente del virus (zonas 1, 2 y 3 de la figura 2.1). En particular, se ha sugerido que la región 3 de la Figura 2.1, formada por 5 adeninas, es resultado de mutaciones por tendencias evolutivas [4]. Debido a su localización estratégica en la estructura del genoma del VIH-1, existe gran interés en obtener un mayor conocimiento sobre estas 3 regiones altamente conservadas, ya que podrían surgir como diana para la acción de fármacos antirretrovirales.

Fármacos tales como la auranofina, fosfina oro(I), la aurotioglucosa o el aurotiomalato son complejos de oro que se han propuesto para tratar pacientes con SIDA. Estos tiolatos han demostrado ser eficientes en inhibir proteínas celulares del virus, impidiendo su transmisión, así como sus síntomas [1]. Fármacos como los mencionados anteriormente son moléculas organometálicas relativamente grandes, cuyo núcleo metálico estabiliza y aumenta la actividad de la molécula orgánica. Cabe señalar que a pesar de que compuestos como la auranofina han sido usados desde principios del año pasado en personas con reumatismo, aún no es claro el mecanismo de acción de estos fármacos [5].

Como una primera aproximación al estudio de la interacción de complejos de oro con regiones del genoma del virus del VIH-1, en este trabajo proponemos usar Teoría de la Funcional de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés) para modelar las nucleobases y una serie de secuencias de nucleótidos, incluidas las regiones altamente conservadas 1-3 del genoma del VIH-1 antes mencionadas (ver figura 2.1), y estudiar su interacción con un complejo de oro simplificado, constituido por un dímero de oro unido a dos metanotiolatos.

OBJETIVOS

Objetivos generales

Estudiar propiedades estructurales y electrónicas de complejos de oro dinucleares usando técnicas de la DFT incluyendo término de corrección de dispersión al funcional.

Objetivos particulares

Estudiar propiedades estructurales y electrónicas de nucleobases y secuencias de nucleótidos usando DFT con y sin término de dispersión de las regiones 2 y 3 de la región 5'-UTR del ARN del VIH (Fig. 2.1), así como sus indicadores químicos globales.

Estudiar la interacción de complejos de dioro con las nucleobases, nucleótidos y diferentes dinucleótidos a través de cálculos de átomo en moléculas (análisis de Bader).

ANTECEDENTES

En este trabajo estudiamos la interacción de un complejo de oro conformado por dos metanotioles unidos por un dímero de oro con nucleobases, nucleótidos y dinucleótidos que se encuentran en las regiones altamente conservadas de la región no traducida 5'-UTR del genoma del VIH. Así pues, en este capítulo haremos una breve descripción de los sistemas que abordaremos en este trabajo. Asimismo, resumiremos algunos resultados teóricos y experimentales reportados en la literatura para el dímero de oro (Au_2), el dimetanotiolato de oro $(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$ y las bases nitrogenadas presentes en el ADN y ARN. Los resultados mostrados en este capítulo los usaremos posteriormente para comparar con los resultados obtenidos en este trabajo. Por último, explicaremos brevemente el genoma del VIH y las zonas que analizaremos posteriormente.

4.1. Tiolatos y Au_2

Cadenas carbonadas con grupo funcional $-\text{SH}$ son llamados tioles, por ejemplo, la cadena $\text{CH}_3\text{-SH}$ es un *metanotiol*, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-SH}$ es un *etanotiol* y así sucesivamente para cada cadena. Si se sustituye el hidrógeno del grupo funcional por un átomo metálico, se obtienen los tiolatos. Ambas cadenas previamente consideradas son ahora *metanotiolato* y *etanotiolato* respectivamente. En este trabajo usamos dos metanotiolatos unidos por el átomo de oro como se muestra en la figura 4.1.

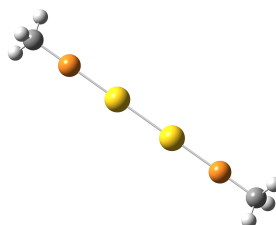


Figura 4.1: Dimetanotiolato de oro $(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$. Código de colores: H en blanco, C en gris, S en naranja, Au en amarillo.

Resultados teóricos y experimentales

Dímero de oro: Au₂

Existen muchos estudios teóricos que proporcionan algunos parámetros del dímero de oro, como son: la distancia entre átomos, la brecha HOMO-LUMO, la frecuencia a la que vibra o su energía de disociación. En la tabla 4.1 se muestran los resultados de algunos cálculos teóricos realizados con 2 diferentes bases, LANL2DZ y SDD y el funcional B3PW91. En la última fila se muestran los resultados experimentales.

Tabla 4.1: Resultados teóricos y experimentales para el dímero de oro (Au₂): distancia entre los átomos (R), energía de disociación (D), frecuencia a la que vibra el dímero (ω) y por último, la brecha HOMO-LUMO ($\Delta\epsilon$).

Método	R[Å]	D[eV]	ω [cm ⁻¹]	$\Delta\epsilon$ [eV]
B3PW91/LANL2DZ ¹	2.519	2.042	-	3.476
B3PW91/SDD ¹	2.547	1.902	-	3.407
Exp ²	2.472	2.302	191	-

¹ Ref [6] ² Ref [7]

Dimetanotiolato de oro: (CH₃-SAu)₂

En la literatura se han reportado dos estructuras estables para el dimetanotiolato de oro, en las cuales el metanotiol se adsorbe en configuración *cis* (figura 4.2a) y en configuración *trans* (figura 4.2b). Para estas configuraciones se han estudiado tanto su estructura, como la energía de fragmentación en dos monómeros CH₃-SAu.

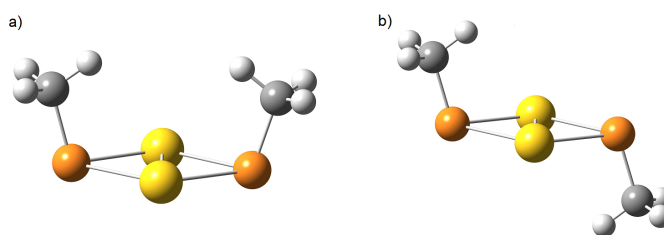


Figura 4.2: Dimetanotiolatos de oro en sus dos configuraciones: a) *cis* y b) *trans*. Código de colores: H en blanco, C en gris, S en naranja, Au en amarillo.

Los parámetros que caracterizan estas estructuras los podemos ver en la tabla 4.2. Para la configuración *cis* se usó el funcional PBE y como base el pseudopotencial de onda plana (PP-PW) [8], mientras que para la configuración *trans* se usó el funcional B3PW91 y la base LANL2DZ [9]. En las columnas 2, 3 y 4 de la tabla 4.2 vemos las distancias entre los átomos Au-Au, S-C y Au-S respectivamente, y en las columnas 5 y 6 los ángulos entre los átomos S-Au-S y Au-S-Au respectivamente.

Tabla 4.2: Resultados teóricos para la estructura del dimetanotiolato de oro (CH₃-SAu)₂. Se muestran los promedios, tanto de las distancias d_{Au-Au}, d_{S-C} y d_{Au-S}, como de los ángulos α_{S-Au-S} y α_{Au-S-Au}.

Configuración	d _{Au-Au} [Å]	d _{S-C} [Å]	d _{Au-S} [Å]	α _{S-Au-S} [°]	α _{Au-S-Au} [°]
(CH ₃ -SAu) ₂ <i>cis</i> ¹	2.76	1.83	2.50	112.6	67.1
(CH ₃ -SAu) ₂ <i>trans</i> ²	2.8	-	-	115	65

¹ Ref [8] ² Ref [9]

Por otro lado, la energía necesaria para separar el dímero de oro en 2 monómeros CH₃-SAu se obtuvo mediante la ecuación:

$$E_{av} = \frac{E[(\text{CH}_3 - \text{SAu})_2] - 2E[(\text{CH}_3 - \text{SAu})]}{2} \quad (4.1)$$

usando la base TZP y el funcional PBE, se tiene para la estructura *cis*: $E_{av} = 0.58\text{eV}$ y para la estructura *trans*: $E_{av} = 0.59\text{eV}$ [10].

4.2. Nucleobases y ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos son cadenas de monómeros llamados nucleótidos. Existen dos tipos de ácidos nucleicos, el ácido ribonucleico (ARN) y el ácido desoxirribonucleico (ADN), cuyas principales funciones son las de transmitir y traducir información genética. Los nucleótidos están formados por un azúcar, una base nitrogenada y un ácido fosfórico (Fig. 4.3).

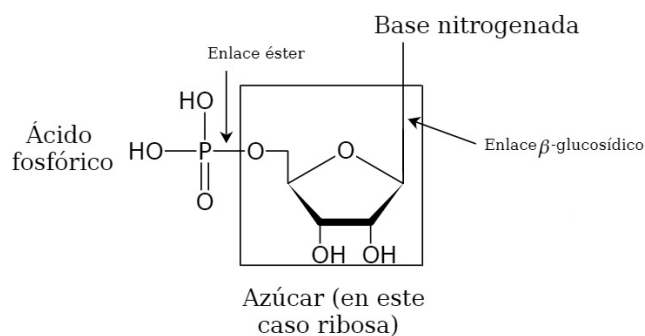


Figura 4.3: Estructura general de un nucleótido.

Hay dos tipos de azúcares presentes en los ácidos nucleicos: la ribosa en el ARN y la desoxirribosa en el ADN. Ambas son cadenas en forma de anillo que contienen 5 átomos de carbono y uno de oxígeno como se observa en la figura 4.4. Se numeran los átomos de carbono de 1' a 5', 1' es el átomo de carbono donde se enlazan el azúcar y la base nitrogenada y el 5' es el átomo que enlaza el azúcar y el grupo fosfato (Fig. 4.3). La principal diferencia entre ribosa y desoxirribosa se encuentra en el átomo 2', en la ribosa está presente el grupo -OH, mientras que en la desoxirribosa no existe este grupo.

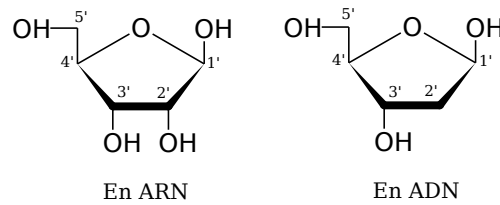
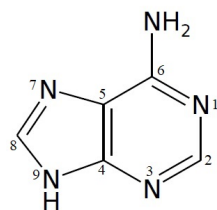


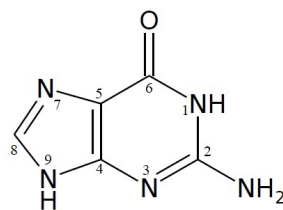
Figura 4.4: Ribosa (izquierda) y desoxirribosa (derecha).

Por otro lado, existen dos grupos de bases nitrogenadas en los ácidos nucleicos, purinas (guanina y adenina) y pirimidinas (timina en ADN, uracilo en ARN y citosina en ambos). Tanto las purinas como las pirimidinas son moléculas en forma de anillo que contienen átomos de carbono y de nitrógeno, las primeras tienen un par de anillos enlazados, mientras que las segundas tienen un anillo sencillo (Fig. 4.5). A diferencia de los azúcares en los cuales sólo se numeran los átomos de carbono, en las bases se numeran todos los átomos en el anillo, de 1 a 9 en las purinas, donde el nitrógeno 9 se enlaza con el azúcar, y de 1 a 6 en el caso de las pirimidinas, siendo el átomo de nitrógeno 1 el que se enlaza con el azúcar.

Purinas

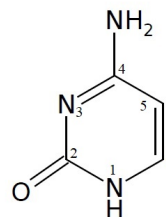


Adenina

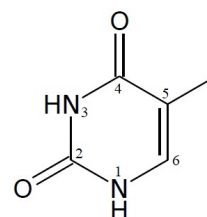


Guanina

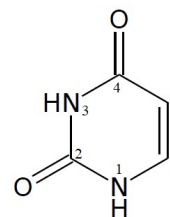
Pirimidinas



Citosina



Timina
(sólo en ADN)



Uracilo
(sólo en ARN)

Figura 4.5: Bases nitrogenadas.

El azúcar y la base nitrogenada se unen mediante un enlace covalente llamado enlace β -glucosídico que como ya se mencionó, se realiza en el átomo 1' de la ribosa y un átomo de nitrógeno en la base nitrogenada. Al enlace entre la ribosa y el ácido fosfórico se le llama enlace éster (Fig. 4.3). Para formar las cadenas de nucleótidos, estos se juntan por el átomo 3' de la ribosa del primer nucleótido y el ácido fosfórico del siguiente mediante un enlace llamado fosfodiéster, como podemos ver en la figura 4.6. Debido a que una cadena empieza en el ácido fosfórico 5' y termina en el grupo -OH 3', se tiene una dirección en la cadena, que se denota como 5' - 3'.

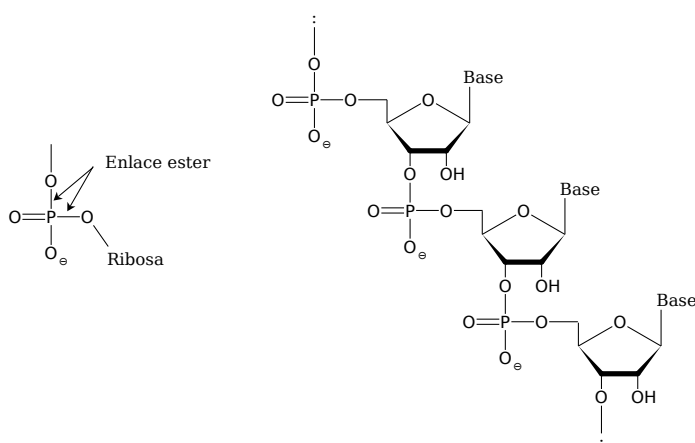


Figura 4.6: Enlace entre 3 nucleótidos.

Resultados teóricos y experimentales

Para determinar los modos de vibración de las bases nitrogenadas, se han realizado experimentos tales como espectroscopía IR, UV-vis o espectroscopía por aislamiento de matrices. Así mismo, se han usado cálculos DFT para obtener de forma numérica estos modos de vibración. En la tabla 4.3 se pueden ver las frecuencias obtenidas tanto experimental como teóricamente de algunos modos de vibración para cada base nitrogenada. En la tercera columna tenemos los resultados experimentales y en las dos columnas siguientes los resultados teóricos obtenidos con el funcional B3LYP-D3 y la base 6-31G**.

Teóricamente se calculan los modos armónicos así como los anarmónicos, siendo estos últimos una aproximación por perturbación a segundo orden de los primeros [11]. En la cuarta columna de la tabla 4.3 están los resultados anarmónicos, siendo más cercanos a los resultados experimentales que los cálculos armónicos presentados en la quinta columna.

Tabla 4.3: Resultados teóricos y experimentales de las frecuencias de algunos modos de vibración, todas medidas en [1/cm].

Nucleobase	Modo ¹	$\nu_{exp}[\text{cm}^{-1}]^2$	$\nu_{anarm}[\text{cm}^{-1}]^2$	$\nu_{arm}[\text{cm}^{-1}]^2$
Adenina	$\nu_s\text{NH}_2$	3452	3443	3596
	$\delta_{sciss}\text{NH}_2, \nu\text{C}(5)\text{C}(6), \nu\text{C}(6)\text{N}(6)$	1633	1624	1662
	$\gamma_{wagg}\text{NH}_2, \tau\text{Rr}$	214	-	239
	$\tau\text{Rr}, \gamma_{wagg}\text{NH}_2$	184	-	205
Guanina ³	$\nu_a\text{NH}_2$	3506	-	3523
	$\nu\text{N}(9)\text{H}$	3490	-	3499
	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3456	-	3444
	$\nu_s\text{NH}_2$	-	-	3416
Citosina	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3471	3451	3617
	$\nu\text{C}(2)\text{O}$	1734	1738	1766
	$\nu\text{N}(3)\text{C}(4), \nu\text{C}(4)\text{C}(5)$	1538	1534	1567
	$\tau\text{NH}_2, \delta\text{C}(2)\text{O}$	-	526	494
Uracilo	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3482	3473	3639
	$\nu\text{C}(2)\text{O}$	1762	1770	1799
	$\nu\text{C}(4)\text{O}$	1733	1749	1765
	$\gamma\text{N}(3)\text{H}$	662	641	687
Timina	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3479	3472	3640
	$\nu\text{C}(2)\text{O}, \nu\text{C}(2)\text{N}(3), \nu\text{C}(2)\text{N}(1)$	1767	1768	1795
	$\nu\text{C}(4)\text{O}, \nu\text{N}(3)\text{C}(4)$	1711	1719	1749
	$\gamma_{wagg}\text{N}(1)\text{H}, \gamma_{wagg}\text{N}(3)\text{H}, \gamma_{wagg}\text{C}(4)\text{O}, \gamma\text{anillo}$	545	504	567

¹ Abreviaturas: ν = dilatación; δ = flexión en el plano; γ = flexión fuera del plano; τ = torsión; *sciss* = tijereo; *wagg* = agitado; s = simétrico; a = asimétrico; R y r se refieren al anillo de 6 y 5 miembros respectivamente.
² Ref [12] ³ Ref [13]

4.3. Genoma del VIH

El VIH es un retrovirus, causante del SIDA. Este virus es esférico, formado por 3 capas: una bicapa lipídica exterior, una matriz esférica intermedia y la capa inferior en forma de tronco que contiene el genoma del virus (Fig. 4.7).

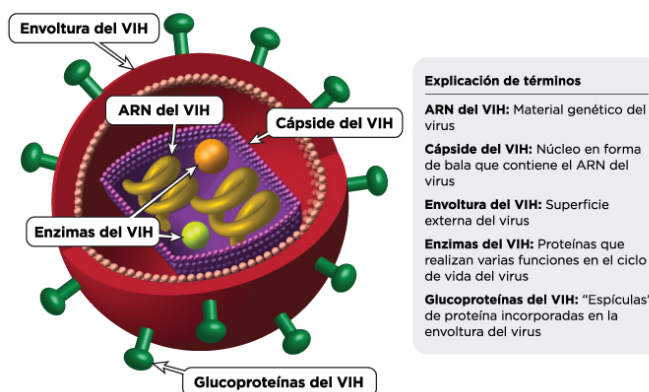


Figura 4.7: Estructura del VIH. Imagen extraída de <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/el-ciclo-de-vida-del-vih>.

El genoma del VIH posee 9 distintos tipos de genes, 3 que son comunes en todos los retrovirus (*gag*, *pol* y *env*), 2 reguladores (*tat* y *rev*) y 4 accesorios (*nef*, *vpr*, *vpu* y *vif*). En los extremos del genoma se estructuran las llamadas regiones no traducidas (UTR, del inglés *untranslated region*), llamadas así porque no participan en la traducción del ARN. Debido a que estas regiones se encuentran en los extremos del genoma y a la direccionalidad que se mencionó en la sección 4.2, a estas zonas se les denomina 5'-UTR y 3'-UTR (Fig. 4.8a).

Las regiones no traducidas codifican varias señales de replicación, las cuales muy a menudo son expuestas como horquillas conectadas por cadenas monocatenarias cortas. De acuerdo con los autores de la referencia [4], la cadena de ARN que conforma la región 5'-UTR puede doblarse en dos posibles conformaciones estructurales: LDI (del inglés *long-distance interaction*) y BMH (del inglés *branched multiple hairpin*), las cuales se muestran en la figura 4.8b. En particular, en la zona 5'-UTR se ha sugerido que el alto contenido de purinas y su alta conservación en las cadenas 1, 2 y 3 de la figura 4.8b son resultado de tendencias evolutivas. Asimismo, de su análisis mutacional de horquillas los autores concluyen que las regiones 1 y 2 permiten poca variación en las secuencias, las cuales pueden formar parte de uno o varios sitios de enlazamiento a proteínas que son esenciales para la eficiente replicación del virus, siendo de particular importancia las dos guaninas al centro de la región 2 (278GG281) y la 241G en la región 1. Aparentemente el virus permite la extensión del Sitio de Inicio de Dimerización (DIS por sus siglas en inglés) únicamente con el par 278GG281. Cabe señalar que la extensión del DIS es el primer paso en el ciclo de replicación del virus [4].

Respecto a la región 3, sugieren que fue conformada a través de un proceso evolutivo via mutaciones y no encontraron una función particular en experimentos *ex vivo*, sin embargo, no descartan que la función de esta región se manifieste únicamente en experimentos *in vivo*, puesto que estudios experimentales previos sugirieron que la región 3 es parte de un sitio de enlazamiento a una proteína vírica que tiene muchos roles propuestos en el ciclo de replicación del VIH-1 [4].

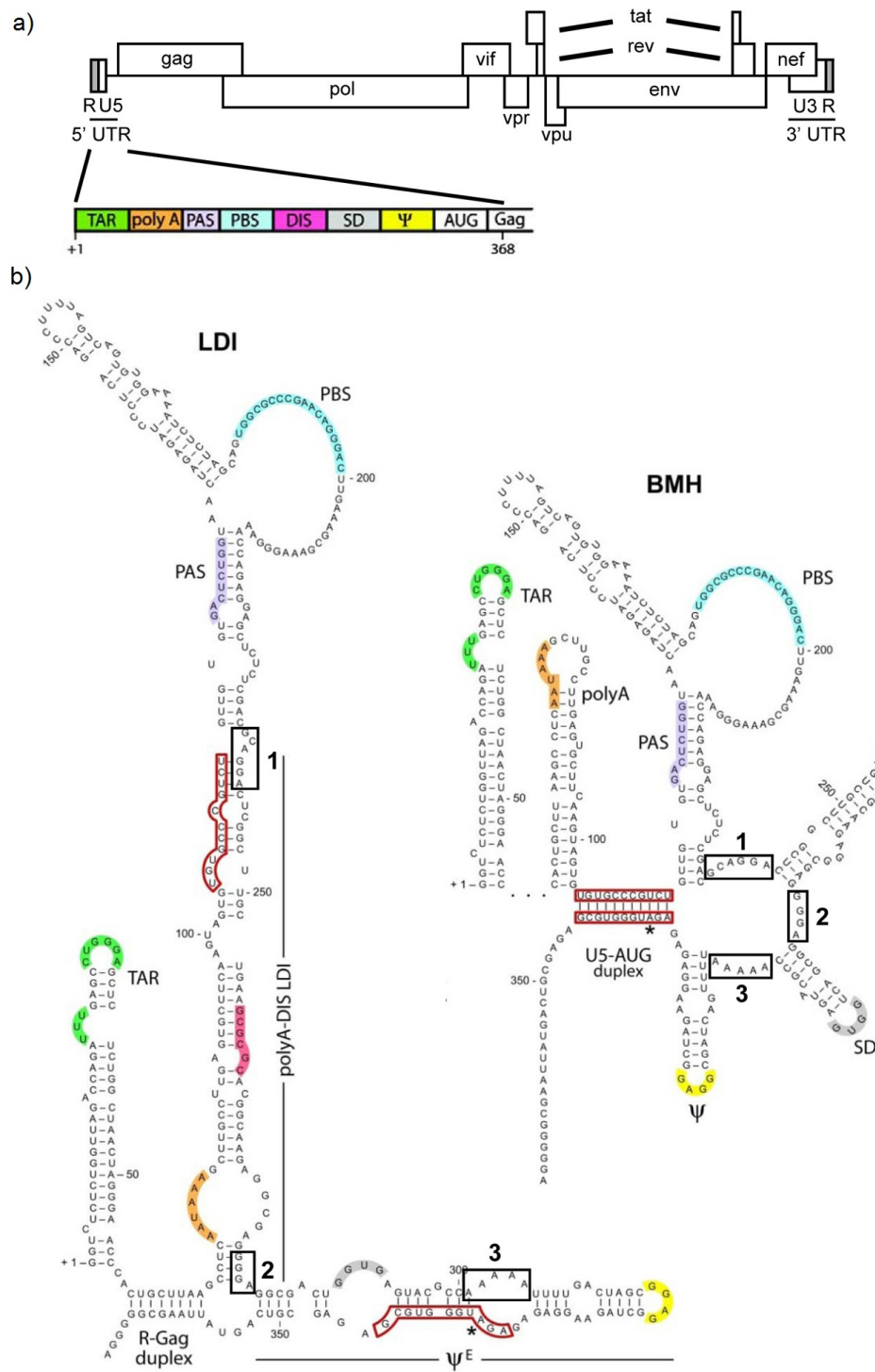


Figura 4.8: a) Genoma del VIH. En colores las señales de replicación. b) Exposición de las señales en forma de horquilla y en sus dos estructuras, LDI y BMH. En colores las señales de replicación. Imagen extraída de Ref [4].

MARCO TEÓRICO

En este capítulo describimos brevemente la DFT, en la cual se fundamentan los cálculos que se presentan más adelante, así como una breve introducción a la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM por sus siglas en inglés). A menos que se especifique lo contrario, en este capítulo usaremos unidades atómicas ($\hbar = 1$, $m_e = 1$).

5.1. Teoremas de Hohenberg y Kohn

Para motivar el uso de la DFT, primero consideremos un sistema cuántico compuesto por N electrones. La ecuación de Schrödinger para este sistema se escribe como:

$$H\Psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = (T + V + U)\Psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = \left[\sum_i^N \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v(\mathbf{r}_i) \right) + \sum_{i < j} U(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) \right] \Psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = E\Psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (5.1)$$

donde se ha hecho la suposición de que los núcleos están fijos (aproximación de Born-Oppenheimer); T es la energía cinética del sistema, $v(\mathbf{r}_i)$ es un potencial externo en el cual podemos incluir la interacción debida al núcleo y $U(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j)$ es la interacción electrón-electrón. A partir del conocimiento del potencial v y del número de electrones N podemos calcular la función de onda $\Psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$, con la cual obtendríamos los observables de nuestro sistema. A pesar de que se han desarrollado métodos para resolver esta ecuación, tales como desarrollos en funciones de Green o en determinantes de Slater, los recursos en computación utilizados por estos métodos son muy elevados.

La DFT nos permite resolver (5.1) recurriendo a la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$. Hohenberg y Kohn establecen las bases de la DFT demostrando dos teoremas [14]. El primero de los teoremas establece: *el potencial externo $v(\mathbf{r})$ es determinado únicamente por la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, salvo por una constante.*

Para demostrar este teorema tomemos otro potencial externo $v'(\mathbf{r})$ con estado base $\Psi'(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$, tal que obtenemos la misma densidad electrónica ρ y $v'(\mathbf{r}) - v(\mathbf{r}) \neq cte$. Ψ y Ψ' son diferentes ya que satisfacen diferentes ecuaciones de Schrödinger. Denotando a los hamiltonianos y las energías del estado base asociados a Ψ y Ψ' como H y E_0 para Ψ y H' y

E'_0 para Ψ' , tenemos para Ψ :

$$\begin{aligned} E_0 = \langle \Psi | H | \Psi \rangle < \langle \Psi' | H | \Psi' \rangle &= \langle \Psi' | H' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | H - H' | \Psi' \rangle = \\ E'_0 + \langle \Psi' | V - V' | \Psi' \rangle &= E'_0 + \int \rho(\mathbf{r}) [v(\mathbf{r}) - v'(\mathbf{r})] d\mathbf{r} \end{aligned} \quad (5.2)$$

De igual forma tomando Ψ' :

$$\begin{aligned} E'_0 = \langle \Psi' | H' | \Psi' \rangle < \langle \Psi | H' | \Psi \rangle &= \langle \Psi | H | \Psi \rangle + \langle \Psi' | H' - H | \Psi \rangle = \\ E_0 + \langle \Psi | V' - V | \Psi \rangle &= E_0 + \int \rho(\mathbf{r}) [v'(\mathbf{r}) - v(\mathbf{r})] d\mathbf{r} \end{aligned} \quad (5.3)$$

Sumando (5.2) y (5.3) resulta:

$$E_0 + E'_0 < E'_0 + E_0 \quad (5.4)$$

lo cual es una contradicción, por lo tanto $v'(\mathbf{r}) - v(\mathbf{r}) = cte$.

Dado que ρ determina el número de electrones mediante:

$$N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (5.5)$$

tenemos que únicamente con la densidad ρ podemos determinar el estado base así como la energía del sistema E , la energía cinética T , la energía potencial V y la interacción electrón-electrón U :

$$E[\rho] = T[\rho] + V[\rho] + U[\rho] \quad (5.6)$$

A la densidad del estado base se le denota como ρ_0 . Con esta notación podemos escribir la energía del estado base como $E_0 \equiv E[\rho_0]$.

El segundo teorema [14] nos da el principio variacional de la energía, es decir, *si $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$ es una densidad diferente de ρ_0 entonces:*

$$E[\rho_0] \leq E[\tilde{\rho}] \quad (5.7)$$

A partir del teorema anterior, $\tilde{\rho}$ define un único potencial \tilde{v} , así como $\tilde{\Psi}$. Ya que para ρ_0 tenemos Ψ tal que $E_0 = \langle \Psi | H | \Psi \rangle$, entonces:

$$E_0 = \langle \Psi | H | \Psi \rangle \leq \langle \tilde{\Psi} | H | \tilde{\Psi} \rangle = E[\tilde{\rho}] \quad (5.8)$$

que es lo que se quería demostrar.

5.2. Ecuaciones de Kohn y Sham

Sin embargo, a pesar de que Hohenberg y Kohn demostraron que la densidad determina la energía del sistema, no proporcionaron un método para calcularla. Un año después del trabajo de Hohenberg y Kohn, Kohn y Sham [15] establecen un método para resolver el problema de forma autoconsistente.

La ecuación (5.6) la podemos reescribir como:

$$E[\rho] = V[\rho] + T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (5.9)$$

donde $T_s[\rho]$ es la energía cinética de electrones no-interactuantes con densidad ρ , $J[\rho]$ es el potencial clásico de Coulomb y $E_{xc}[\rho]$ se define como la energía de *intercambio y correlación* del sistema interactuante con densidad ρ :

$$E_{xc}[\rho] \equiv T[\rho] - T_s[\rho] + U[\rho] - J[\rho] \quad (5.10)$$

Podemos expresar la energía cinética de electrones no interactuantes como:

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \langle \phi_i(\mathbf{r}) | -\frac{1}{2}\nabla^2 | \phi_i(\mathbf{r}) \rangle \quad (5.11)$$

ya que para un sistema de partículas no interactuantes la energía cinética total es la suma de las energías cinéticas de cada partícula.

De esta forma, podemos ahora reescribir la ecuación (5.9) como:

$$E[\rho] = \sum_{i=1}^N \langle \phi_i(\mathbf{r}) | -\frac{1}{2}\nabla^2 | \phi_i(\mathbf{r}) \rangle + \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + E_{xc}[\rho] + J[\rho] \quad (5.12)$$

donde la densidad electrónica está dada por:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\mathbf{r})|^2, \quad (5.13)$$

la energía potencial V está dada por:

$$V[\rho] = \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (5.14)$$

y los orbitales moleculares ϕ deben de ser ortonormales:

$$\int \phi_i^*(\mathbf{r})\phi_j(\mathbf{r})d\mathbf{r} = \delta_{ij} \quad (5.15)$$

Para minimizar la energía (5.12), definamos el potencial:

$$\Omega[\{\phi_i\}] \equiv E[\rho] - \sum_i \sum_j \epsilon_{ij} \int \phi_i^*(\mathbf{r})\phi_j(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (5.16)$$

donde $E[\rho]$ es funcional de los orbitales ϕ_i por las expresiones (5.12) y (5.13), y ϵ_{ij} son los multiplicadores de Lagrange para la restricción (5.15). Para que $E[\rho]$ sea mínimo, requerimos que:

$$\delta\Omega[\{\phi_i\}] = 0 \quad (5.17)$$

con lo cual, de las ecuaciones (5.16) y (5.12) obtenemos:

$$\hat{h}\phi_i = \left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{eff}} \right] \phi_i = \sum_j \epsilon_{ij}\phi_j \quad (5.18)$$

donde v_{eff} está definido por:

$$\begin{aligned} v_{\text{eff}}(\mathbf{r}) &\equiv v(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta\rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta\rho(\mathbf{r})} \\ &= v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|}d\mathbf{r}' + v_{xc}(\mathbf{r}) \end{aligned} \quad (5.19)$$

con el potencial de intercambio y correlación definido como:

$$v_{xc}(\mathbf{r}) \equiv \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (5.20)$$

El operador \hat{h} de la ecuación (5.18) es hermitiano, por lo tanto la matriz ϵ_{ij} también lo es, por lo cual puede ser diagonalizada obteniendo un problema de valores propios:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{eff}} \right] \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad (5.21)$$

Las ecuaciones (5.13), (5.19) y (5.21) son las ecuaciones de Kohn y Sham, las cuales se resuelven de forma autoconsistente, que se basa en proponer una densidad electrónica de prueba $\rho(\tilde{\mathbf{r}})$ con la que obtenemos v_{eff} de la ecuación (5.19), con este potencial obtenemos las funciones $\phi_i(\mathbf{r})$ de la ecuación (5.21) que nos permiten calcular una nueva densidad electrónica de la ecuación (5.13). Este proceso se repite hasta alcanzar un criterio de convergencia para la energía en la ecuación (5.12) entre los pasos obtenidos [16].

5.3. Funcionales

Debido a que no se ha encontrado un funcional de intercambio y correlación (5.20) exacto, debemos de usar aproximaciones para éste. En particular, existen 3 formas de aproximación: funcionales locales, semilocales o dependiente del gradiente y no locales.

En la primera aproximación suponemos que el funcional depende localmente de la densidad, es decir, $E_{xc} = E_{xc}[\rho]$; a este método se la llama LDA (del inglés Local-Density Approximation), donde se introduce una aproximación a la energía de intercambio y correlación como:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{xc}(\rho) d\mathbf{r} \quad (5.22)$$

donde podemos escribir:

$$\epsilon_{xc} = \epsilon_x + \epsilon_c \quad (5.23)$$

Aunque esta aproximación ha probado ser buena, sobre todo en sistemas homogéneos, en un sistema en donde la densidad varía en cada punto del espacio, una mejor aproximación incluiría términos extras al funcional. Este tipo de aproximación es llamada semilocal, en el cual al funcional de intercambio y correlación agregamos correcciones del gradiente de la densidad: $|\nabla\rho(\mathbf{r})|$, $|\nabla\rho(\mathbf{r})|^2$, etc.

En particular, si usamos una función que dependa de $\rho(\mathbf{r})$ y $\nabla\rho(\mathbf{r})$, la energía de intercambio y correlación se expresa:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int \epsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (5.24)$$

A esta aproximación se le llama GGA (del inglés generalized-gradient approximation). Un ejemplo de este tipo de funcional es el funcional PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof) [17], donde el potencial se aproxima como:

$$E_{xc}^{PBE}[\rho] = \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) \epsilon_x^{unif}(\rho(\mathbf{r})) F(s) \quad (5.25)$$

donde

$$F(s) = 1 + \kappa - \frac{\kappa}{1 + \frac{\mu s^2}{\kappa}} \quad (5.26)$$

$$s = \frac{|\nabla\rho|}{2k_f\rho} \quad (5.27)$$

$$\epsilon_x^{unif} = -\frac{3e^2 k_f}{4\pi} \quad (5.28)$$

$$k_f^3 = 3\pi^2 \rho \quad (5.29)$$

con $\kappa = 0.804$ y $\mu = 0.21951$.

Por último, en los funcionales híbridos se hacen combinaciones lineales de los métodos arriba mencionados, por ejemplo, el funcional B3LYP (Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr) es uno de los más usados, y en este se usa el funcional de energía de intercambio de Hartree-Fock:

$$E_x^{HF} = -\frac{1}{2} \sum_{i,j} \int \phi_i^*(\mathbf{r}_1) \phi_j^*(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(\mathbf{r}_1) \phi_j(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (5.30)$$

y así el funcional B3LYP [18] se escribe como:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_x^{LSDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x \Delta E_x^{B88} + E_c^{VWN} + a_c(E_c^{LYP} - E_c^{VWN}) \quad (5.31)$$

donde $a_0 = 0.20$, $a_x = 0.72$ y $a_c = 0.81$, y E_x^{LSDA} y E_c^{VWN} [19] son potenciales locales, ΔE_x^{B88} [20] es la corrección con gradiente al potencial de intercambio y E_c^{LYP} [21] es la corrección con gradiente al potencial de correlación.

Otro ejemplo de un potencial híbrido es el potencial PBE0 [22], el cual usa al potencial GGA-PBE y es expresado como:

$$E_{xc}^{PBE0} = E_{xc}^{PBE} + \frac{1}{4}(E_{xc}^{HF} - E_{xc}^{PBE}) \quad (5.32)$$

En particular, los potenciales GGA-PBE y los híbridos B3LYP y PBE0 son los que usaremos en este trabajo.

5.4. Funciones base

Para obtener una densidad electrónica de prueba se usa la ecuación (5.13), para lo cual se construyen las funciones de onda moleculares ϕ_i como una combinación lineal de orbitales atómicos:

$$\phi_i = \sum_{\mu}^M C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (5.33)$$

donde χ_{μ} son los orbitales atómicos a usar (funciones base), M es el número de orbitales atómicos y $C_{\mu i}$ son coeficientes. Aunque existen distintas formas de modelar estas funciones base, en este trabajo sólo usaremos las funciones tipo Gaussianas (GTO, del inglés Gaussian Type Orbital), las cuales son de la forma:

$$\chi(r) = N_g e^{-\zeta r^2} \quad (5.34)$$

donde N_g es una constante de normalización, r la distancia radial desde el núcleo y ζ es una constante.

Para aproximar de mejor manera estos orbitales atómicos, podemos usar distintos valores para la constante ζ en un mismo orbital atómico. Las más comunes son:

- **Bases mínimas (SZ):** a cada orbital atómico le asignamos una función gaussiana con un valor único de ζ .
- **Doble Zeta (DZ):** a cada orbital atómico le asignamos dos funciones gaussianas, cada una con un valor diferente de ζ .
- **Triple Zeta (TZ):** a cada orbital atómico le asignamos tres funciones gaussianas, cada una con un valor diferente de ζ .
- **Valencia desdoblada (SV):** en este caso, a los electrones de capas internas se les asigna una función, por lo regular una base mínima, y a los electrones de valencia le asignamos una base más grande (doble zeta o triple zeta).

Además de usar distintos valores para ζ , también podemos mejorar la aproximación de la base incluyendo términos de polarización, los cuales consisten en aumentar en 1 el valor del momento angular de la función que queremos trabajar, por ejemplo, para polarizar un orbital s le agregamos un término con momento angular p [23].

5.5. Teoría cuántica de átomos en moléculas

En 1990 Bader propuso un marco teórico para analizar la topología de la densidad electrónica [24]. Una vez obtenida la densidad electrónica con los métodos antes mencionados, se obtienen los puntos críticos mediante el gradiente de la densidad:

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial\rho(\mathbf{r})}{\partial x}, \frac{\partial\rho(\mathbf{r})}{\partial y}, \frac{\partial\rho(\mathbf{r})}{\partial z} \right) = \mathbf{0} \quad (5.35)$$

Un punto crítico (r_c) que satisfaga la ecuación anterior se clasificará dependiendo de su *rango*(λ) y *signatura*(σ). El rango de un punto crítico es el número de valores propios diferentes de cero de la matriz hessiana A evaluada en el punto crítico:

$$A_{ij} = \left(\frac{\partial^2\rho}{\partial r_i \partial r_j} \right)_{r=r_c} \quad (5.36)$$

mientras que la signatura de un punto crítico es la suma de los signos de los valores propios de la matriz hessiana.

Puntos críticos(λ, σ) con un rango $\lambda < 3$ son puntos críticos degenerados, es decir, para cualquier perturbación generada por un desplazamiento de un núcleo, el punto crítico desaparece o se establece en un punto crítico estable, por lo cual, sólo encontraremos puntos críticos estables cuando $\lambda = 3$. Así, tenemos 4 tipos de puntos críticos estables:

- $(3, -3)$ Los 3 valores propios negativos: ρ es máximo local.
- $(3, -1)$ 2 valores propios negativos y 1 positivo: ρ es máximo en el plano definido por los dos valores propios negativos y mínimo en el eje perpendicular al plano definido por el valor propio positivo.
- $(3, +1)$ 1 valor propio negativo y dos positivos: ρ es mínimo en el plano definido por los dos valores propios positivos y máximo en el eje perpendicular al plano definido por el valor propio negativo.
- $(3, +3)$ Los 3 valores propios positivos: ρ es mínimo local.

Cada punto crítico de esta forma se identifica con un elemento de su estructura química: $(3, -3)$ es un *punto crítico nuclear*, $(3, -1)$ es un *punto crítico de enlace*, $(3, +1)$ es un *punto crítico de anillo* y $(3, +3)$ es un *punto crítico de jaula*.

Una *trayectoria de enlace* es la línea de máxima densidad electrónica que une químicamente a dos átomos. El punto sobre esa línea donde la densidad electrónica es un mínimo es llamado *punto crítico de enlace*. Por otro lado, un *punto crítico de anillo*, como su nombre o indica, lo encontraremos dentro de un anillo de átomos unidos químicamente. Cuando varios anillos están conectados de tal forma que cubren un espacio intersticial, tenemos un punto crítico de jaula dentro de ese espacio. Al conjunto de puntos críticos y trayectorias de enlace se le llama *gráfica molecular* [24].

Método computacional

Para determinar la influencia del funcional y el término de dispersión en las propiedades estructurales y electrónicas de los nucleótidos y moléculas de ARN, así como de los complejos de oro que se abordan en este trabajo, en los cálculos que aquí presentamos se aproxima el término de intercambio y correlación a través de tres funcionales: el funcional GGA-PBE [17] y los funcionales híbridos B3LYP [18] y PBE0 [22].

Además se utilizó el término de dispersión de Grimme [25, 26] para tomar en cuenta aquellas interacciones que tienen su origen en fuerzas de dispersión, las cuales es bien sabido, juegan un papel importante en las propiedades de las cadenas de ARN y ADN [27].

Debido a que en el oro los efectos relativistas son notables [28], usamos los pseudopotenciales LANL2DZ [29] y SDD [30] que ya consideran correcciones relativistas. Para describir cada uno de los átomos de C, H, O, N, S y P usamos las bases de valencia desdoblada 6-31G** [31]. Todos los cálculos se llevaron a cabo con el programa Gaussian 09 [32]. Por último, para obtener los puntos críticos y la gráfica molecular, usamos el programa Multiwfn [33].

RESULTADOS Y ANÁLISIS

En este capítulo presentamos los resultados obtenidos para el dímero de oro (Au_2), el dime-tanotiolato de oro ($(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$), las nucleobases así como de las secuencias de nucleótidos mencionadas en la sección 4.3. En las secciones 6.1, 6.2 y 6.3 se presentan las propiedades estructurales y electrónicas de las moléculas antes mencionadas. Por último, en la sección 6.4 estudiamos la interacción de los complejos de oro $(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$ con las nucleobases, nucleótidos y secuencias de nucleótidos.

6.1. Dímero de oro y complejos de oro $(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$

Dímero de oro

En la tabla 6.1 se muestran los resultados obtenidos para el dímero de oro, usando los funcionales B3LYP, PBE y PBE0, con y sin el término de dispersión de Grimme (GD3) y con las bases LANL2DZ y SDD.

Comparando los resultados obtenidos, podemos observar que no existen cambios significativos en la distancia entre cada átomo de oro en función del método empleado, encontrando una diferencia con el método experimental [7] de hasta 0.113\AA .

En cuanto a la frecuencia a la que vibra el dímero, tenemos diferencias de hasta 12.21cm^{-1} entre los métodos híbridos, sin embargo, observamos que los resultados obtenidos se alejan bastante de los resultados experimentales [7], llegando a tener una diferencia máxima de 30.93cm^{-1} con el funcional B3LYP. Nótese que discrepancias entre resultados teórico y experimentales han sido previamente reportadas y se ha propuesto escalar los valores teóricos por un factor dado para una mejor comparación con los valores experimentales. Para comparar con el valor experimental obtenido por IR lejano, en la referencia [34] los autores escalan por un factor de 1.15 las frecuencias obtenidas por métodos DFT con la base def-SVP y el funcional BP86 para los cúmulos Au_{20} , Au_7 y Au_{19} . En el caso de los dímeros aquí calculados, al escalar por el mismo factor de 1.15 la frecuencia obtenida para el dímero de oro, el valor teórico obtenido con el funcional B3LYP difiere en un máximo de 7.12cm^{-1} con respecto al valor experimental reportado en la literatura, el cual podemos ver en la tabla 6.1 como $(\bar{\omega})$.

Otra diferencia entre métodos la encontramos en la brecha HOMO-LUMO, teniendo que

los métodos híbridos sobreestiman este resultado, comportamiento ya reportado en la referencia [35] al analizar el cúmulo Au₂₀. En la referencia [36], usando como base un pseudopotencial escalar-relativista y el funcional GGA-PBE, obtienen un valor de 1.96eV, que es comparable con los resultados obtenidos para los métodos con el funcional GGA (Tabla 6.1), con una diferencia de 0.15eV.

Por último, en cuanto a la energía de disociación, nuevamente registramos que existen cambios entre cada método usado, obteniendo diferencias de hasta 0.317eV entre los funcionales híbridos y el GGA, siendo este último el que mejor se aproxima al resultado experimental [7] donde obtenemos una diferencia de hasta 0.134eV.

Tabla 6.1: Resultados obtenidos para el dímero de oro: distancia entre átomos (R), frecuencia a la que vibra (ω), frecuencia escalada ($\bar{\omega}$), brecha HOMO-LUMO ($\Delta\epsilon$) y la energía de disociación (D).

Método	R[Å]	ω [cm ⁻¹]	$\bar{\omega}$ [cm ⁻¹]	$\Delta\epsilon$ [eV]	D[eV]
B3LYP/LANL2DZ	2.574	162.21	186.54	3.25	1.873
B3LYP-GD3/LANL2DZ	2.579	160.07	184.08	3.24	1.873
B3LYP/SDD	2.579	163.11	187.58	3.23	1.860
B3LYP-GD3/SDD	2.585	161.02	185.17	3.22	1.860
PBE0/LANL2DZ	2.544	172.28	198.12	3.69	1.944
PBE0-GD3/LANL2DZ	2.546	171.29	196.54	3.69	1.944
PBE0/SDD	2.551	170.90	196.98	3.66	1.919
PBE0-GD3/SDD	2.553	170.08	195.59	3.66	1.919
PBE/LANL2DZ	2.552	167.45	192.57	2.11	2.170
PBE-GD3/LANL2DZ	2.553	166.70	191.33	2.11	2.177
PBE/SDD	2.560	166.37	191.71	2.04	2.168
PBE-GD3/SDD	2.561	165.66	190.51	2.04	2.176
Exp ¹	2.472	191	-	-	2.302

¹ Ref [7]

Complejos de oro (CH₃-SAu)₂

En las imágenes 6.1, 6.2 y 6.3 mostramos los complejos de oro optimizados con los funcionales B3LYP, PBE0 y PBE respectivamente, las bases SDD y LANL2DZ para los átomos de oro y la base 6-31G** para los átomos de azufre, carbono e hidrógeno agregando además el término de dispersión de Grimme (GD3). Se realizó la optimización a partir de cuatro configuraciones iniciales, con los átomos de oro y azufre en forma lineal (CH₃-SAu)₂ y en forma de rombo (CH₃-SAu)₂*cyc*, además de sus configuraciones *cis* y *trans*.

Podemos notar con los funcionales híbridos, el término de dispersión y la base LANL2DZ, que los complejos no cíclicos sufren un reacomodo respecto a los optimizados con el resto de los métodos, convergiendo a una configuración semejante a una *L*, formada entre los átomos de oro y azufre. Cabe destacar que con el método PBE0-GD3/SDD (Fig.6.2), el complejo (CH₃-SAu)₂*cis* se optimiza a un complejo cíclico.

Debajo de cada complejo, se muestra la diferencia de energía respecto al complejo de más baja energía. Notemos que en los métodos híbridos, el complejo de más baja energía es el (CH₃-SAu)₂*cyctrans*, salvo en los que se usó el término GD3 y con la base LANL2DZ, en los cuales el complejo de mínima energía es el (CH₃-SAu)₂*trans*, el cual, como se mencionó antes, adopta una forma de *L* entre sus átomos de oro y azufre; por otro lado, con el funcional PBE, el mínimo depende de la base: con la base LANL2DZ el mínimo es el complejo (CH₃-SAu)₂*cyctrans*, mientras que con la base SDD es el complejo (CH₃-SAu)₂*trans*. Sin embargo, la diferencia de energía relativa máxima entre estos isómeros usando B3LYP, PBE0 y PBE es de 0.464eV (10kcal/mol), 0.347eV (8.0kcal/mol) y 0.113eV (2.6kcal/mol) respectivamente, por lo que podríamos considerar que en una muestra experimental dada es posible encontrar a estos isómeros conviviendo.

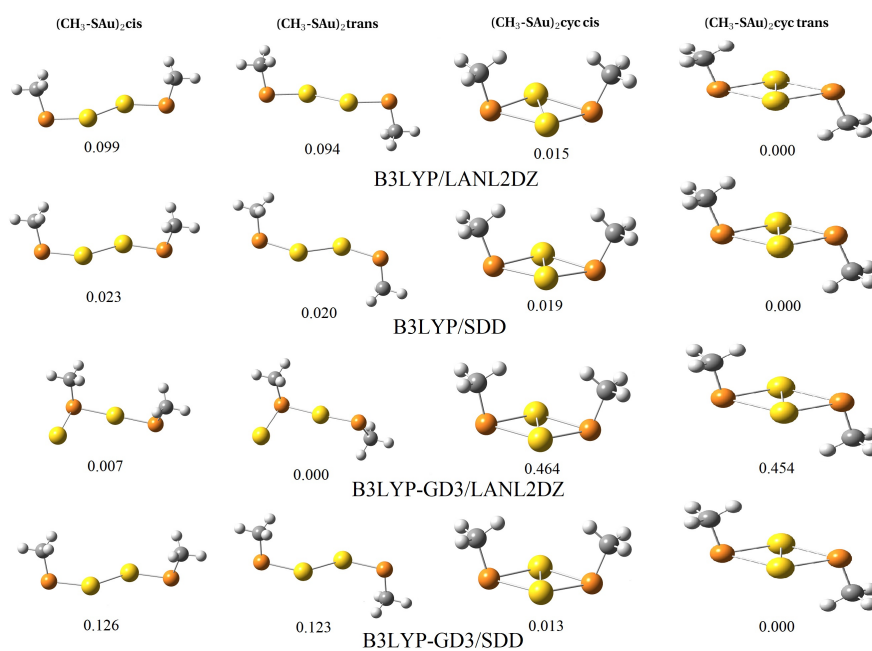


Figura 6.1: Complejos de oro cíclicos y no cíclicos en las configuraciones *cis* y *trans* optimizados con los métodos B3LYP/LANL2DZ, B3LYP/SDD, B3LYP-GD3/LANL2DZ y B3LYP-GD3/SDD. Debajo de cada complejo tenemos la diferencia de energía respecto al complejo de más baja energía. Código de colores: Au en amarillo, S en naranja, C en gris y H en blanco.

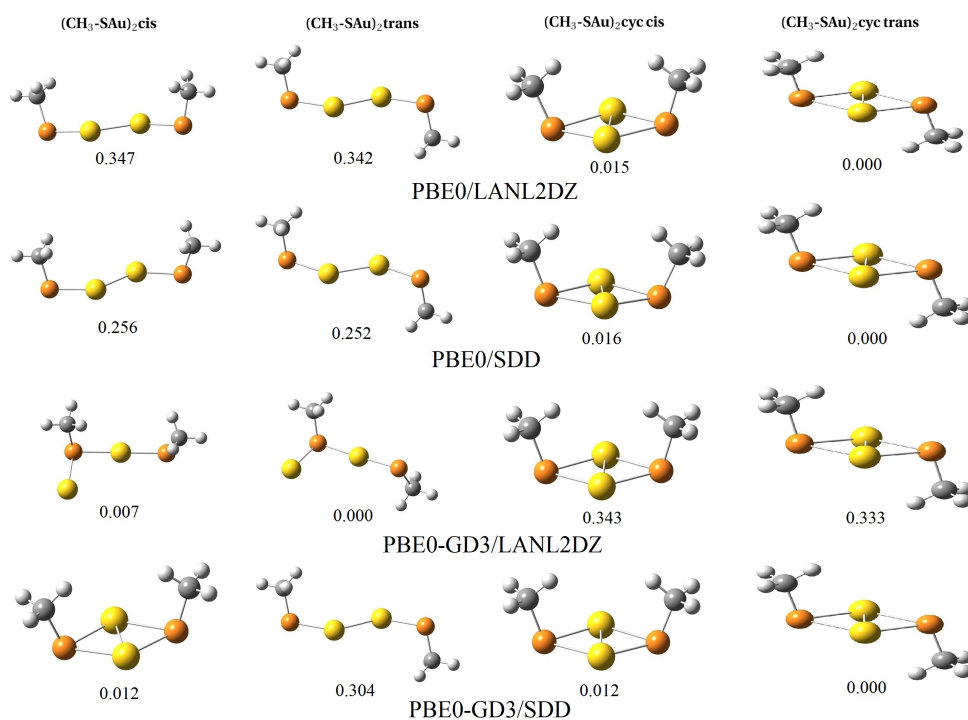


Figura 6.2: Complejos de oro cíclicos y no cíclicos en las configuraciones *cis* y *trans* optimizados con los métodos PBE0/LANL2DZ, PBE0/SDD, PBE0-GD3/LANL2DZ y PBE0-GD3/SDD. Debajo de cada complejo tenemos la diferencia de energía respecto al complejo de más baja energía. Código de colores: Au en amarillo, S en naranja, C en gris y H en blanco.

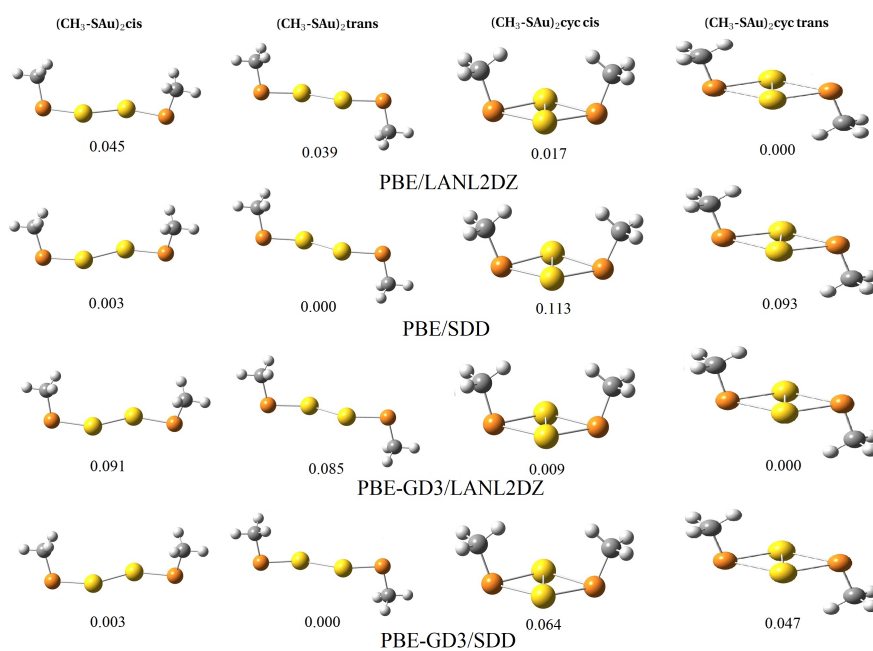


Figura 6.3: Complejos de oro cíclicos y no cíclicos en las configuraciones cis y trans optimizados con los métodos PBE/LANL2DZ, PBE/SDD, PBE-GD3/LANL2DZ y PBE-GD3/SDD. Debajo de cada complejo tenemos la diferencia de energía respecto al complejo de más baja energía. Código de colores: Au en amarillo, S en naranja, C en gris y H en blanco.

En las tablas 6.2 y 6.3 mostramos los resultados estructurales de cada complejo. En la tabla 6.2 están los resultados de los complejos no cíclicos y en la tabla 6.3 se muestran los complejos cíclicos. Excepto para la distancia Au-Au obtenida para el complejo en forma de L, en general no existen cambios significativos entre métodos utilizados en las distancias y ángulos de los complejos optimizados. Nótese que la distancia Au-Au en los complejos en forma de L es de aproximadamente 3.6Å, que de acuerdo con los autores de la referencia [37], corresponde a una distancia en la que se tiene una interacción de Van der Waals entre estos átomos, sin embargo, en la gráfica molecular [38] de los complejos obtenidos en este trabajo, no se observan interacciones entre los átomos de oro (Fig.6.4).

Tabla 6.2: Resultados estructurales obtenidos para las complejos de oro no cíclicos: distancias entre los átomos de oro (d_{Au-Au}), carbono y azufre (d_{S-C}), y oro y azufre (d_{Au-S}), además de los ángulos $\alpha_{S-Au-Au}$ y α_{C-S-Au} . Se muestran los promedios de los resultados.

Método	d_{Au-Au} [Å]	d_{S-C} [Å]	d_{Au-S} [Å]	$\alpha_{S-Au-Au}$ [°]	α_{C-S-Au} [°]
(CH ₃ -SAu) _{2 cis}					
B3LYP/LANL2DZ	2.669	1.837	2.312	137.185	104.104
B3LYP/SDD	2.647	1.838	2.292	137.514	104.891
B3LYP-GD3/LANL2DZ ¹	3.642	1.847	2.354	-	102.788
B3LYP-GD3/SDD	2.648	1.841	2.291	136.064	104.068
PBE0/LANL2DZ	2.636	1.819	2.280	135.458	103.767
PBE0/SDD	2.619	1.819	2.262	136.106	104.554
PBE0-GD3/LANL2DZ ¹	3.551	1.827	2.323	-	102.959
PBE0-GS3/SDD ²	2.786	1.827	2.508	-	-
PBE/LANL2DZ	2.611	1.834	2.298	140.955	104.109
PBE/SDD	2.600	1.835	2.276	140.803	105.024
PBE-GD3/LANL2DZ	2.610	1.835	2.297	140.277	103.761
PBE-GD3/SDD	2.598	1.836	2.275	140.200	104.686
(CH ₃ -SAu) _{2 trans}					
B3LYP/LANL2DZ	2.669	1.837	2.312	137.206	103.915
B3LYP/SDD	2.648	1.838	2.292	137.438	104.798
B3LYP-GD3/LANL2DZ ¹	3.650	1.848	2.354	-	102.677
B3LYP-GD3/SDD	2.648	1.841	2.291	137.438	104.798
PBE0/LANL2DZ	2.635	1.819	2.280	135.475	103.633
PBE0/SDD	2.619	1.819	2.262	136.128	104.479
PBE0-GD3/LANL2DZ ¹	3.551	1.828	2.323	-	102.968
PBE0-GS3/SDD	2.618	1.821	2.262	135.251	104.049
PBE/LANL2DZ	2.611	1.834	2.298	140.969	103.905
PBE/SDD	2.600	1.835	2.276	140.772	104.892
PBE-GD3/LANL2DZ	2.609	1.835	2.297	140.293	103.566
PBE-GD3/SDD	2.598	1.836	2.275	140.170	104.566

¹ Complejo en forma de L ² Complejo cíclico

Tabla 6.3: Resultados estructurales obtenidos para los complejos de oro cíclicos: distancias entre los átomos de oro (d_{Au-Au}), carbono y azufre (d_{S-C}), y oro y azufre (d_{Au-S}), además de los ángulos α_{S-Au-S} y $\alpha_{Au-S-Au}$. Se muestran los promedios de los resultados.

Método	d_{Au-Au} [Å]	d_{S-C} [Å]	d_{Au-S} [Å]	α_{S-Au-S} [°]	$\alpha_{Au-S-Au}$ [°]
<i>(CH₃-SAu)₂cycis</i>					
B3LYP/LANL2DZ	2.831	1.845	2.563	112.877	67.044
B3LYP/SDD	2.822	1.845	2.549	112.618	67.209
B3LYP-GD3/LANL2DZ	2.879	1.847	2.565	111.704	68.292
B3LYP-GD3/SDD	2.865	1.847	2.551	111.644	68.314
PBE0/LANL2DZ	2.774	1.826	2.519	113.142	66.810
PBE0/SDD	2.771	1.826	2.508	112.806	67.067
PBE0-GD3/LANL2DZ	2.790	1.828	2.520	112.751	67.241
PBE0-GS3/SDD	2.786	1.827	2.508	112.481	67.467
PBE/LANL2DZ	2.786	1.844	2.541	113.446	66.505
PBE/SDD	2.781	1.843	2.526	113.041	66.799
PBE-GD3/LANL2DZ	2.801	1.845	2.541	113.082	66.907
PBE-GD3/SDD	2.795	1.844	2.526	112.746	67.177
<i>(CH₃-SAu)₂cyctrans</i>					
B3LYP/LANL2DZ	2.835	1.845	2.561	112.807	67.193
B3LYP/SDD	2.825	1.845	2.547	112.626	67.374
B3LYP-GD3/LANL2DZ	2.884	1.847	2.563	111.524	68.476
B3LYP-GD3/SDD	2.869	1.847	2.550	111.529	68.471
PBE0/LANL2DZ	2.777	1.827	2.519	113.097	66.903
PBE0/SDD	2.773	1.826	2.506	112.808	67.192
PBE0-GD3/LANL2DZ	2.792	1.828	2.519	112.683	67.317
PBE0-GS3/SDD	2.786	1.827	2.508	112.521	67.479
PBE/LANL2DZ	2.791	1.844	2.540	113.321	66.679
PBE/SDD	2.785	1.844	2.524	113.029	66.971
PBE-GD3/LANL2DZ	2.800	1.845	2.543	113.188	66.812
PBE-GD3/SDD	2.797	1.844	2.525	112.725	67.275

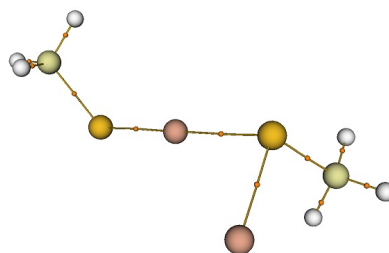


Figura 6.4: Gráfica molecular del complejo de oro en forma de L optimizado con el método B3LYP/LANL2DZ. En general, todos los complejos en forma de L no muestran una interacción entre los átomos de oro.

Un parámetro global que nos puede dar una estimación de la reactividad de estos complejos es el potencial químico de Mülliken, el cual se muestra en la tabla 6.4 para los complejos de más baja energía obtenidos con cada método. Este potencial químico se obtiene de la expresión [16]:

$$\mu = -\frac{I + A}{2} \quad (6.1)$$

donde $I = E^+ - E$ y $A = E - E^-$ son el potencial de ionización y la afinidad electrónica respectivamente, con E la energía del complejo neutro, E^+ la energía del catión y E^- la energía del anión.

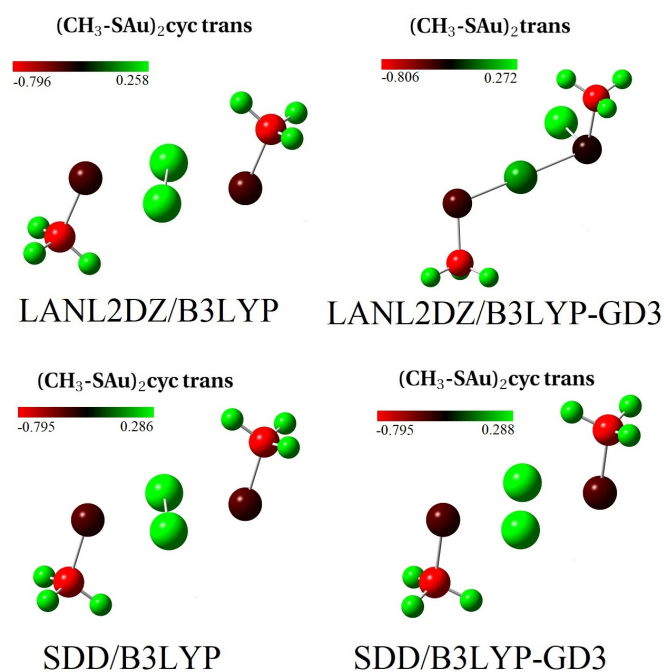
En general, el potencial químico para estos complejos se predice en el intervalo de -4.680eV a -5.128eV, siendo los isómeros $(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$ *cytrans* los más altos (menos negativos), por lo cual esperamos que sean mejores donadores de electrones que los isómeros $(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$ *trans* (complejo en forma de L).

Debido a que el potencial químico más bajo (más negativo) reportado para las nucleobases es de -4.26eV para la guanina [39], nuestra hipótesis es que en los sistemas complejo de oro:secuencia de nucleobase, dichos complejos se comportarán como aceptores de electrones.

En las figuras 6.5, 6.6 y 6.7 mostramos la distribución de carga NBO de los complejos de mínima energía optimizados con los funcionales B3LYP, PBE0 y PBE respectivamente. Como podemos ver la distribución de carga es similar en todos ellos, siendo los átomos de oro los de mayor carga positiva, así como los hidrógenos, mientras que los carbonos tienen una carga negativa mayor respecto a los azufres.

Tabla 6.4: Potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A) y potencial químico (μ) de los complejos de más baja energía.

Método	Complejo	I[eV]	A[eV]	μ [eV]
B3LYP/LANL2DZ	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>cyc trans</i>	7.338	2.918	-5.128
B3LYP/SDD	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>cyc trans</i>	7.300	2.917	-5.109
B3LYP-GD3/LANL2DZ	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>trans</i> ¹	7.176	2.524	-4.850
B3LYP-GD3/SDD	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>cyc trans</i>	7.249	2.708	-4.979
PBE0/LANL2DZ	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>cyc trans</i>	7.307	2.738	-5.022
PBE0/SDD	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>cyc trans</i>	7.264	2.747	-5.006
PBE0-GD3/LANL2DZ	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>trans</i> ¹	7.102	2.429	-4.765
PBE0-GS3/SDD	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>cyc trans</i>	7.241	2.487	-4.864
PBE/LANL2DZ	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>cyc trans</i>	7.153	2.719	-4.936
PBE/SDD	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>trans</i>	6.741	2.619	-4.680
PBE-GD3/LANL2DZ	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>cyc trans</i>	7.129	2.737	-4.933
PBE-GD3/SDD	(CH ₃ -SAu) ₂ <i>trans</i>	7.609	2.608	-5.109

¹ Complejo en forma de L**Figura 6.5:** Distribución de carga NBO de los complejos de mínima energía con el funcional B3LYP.

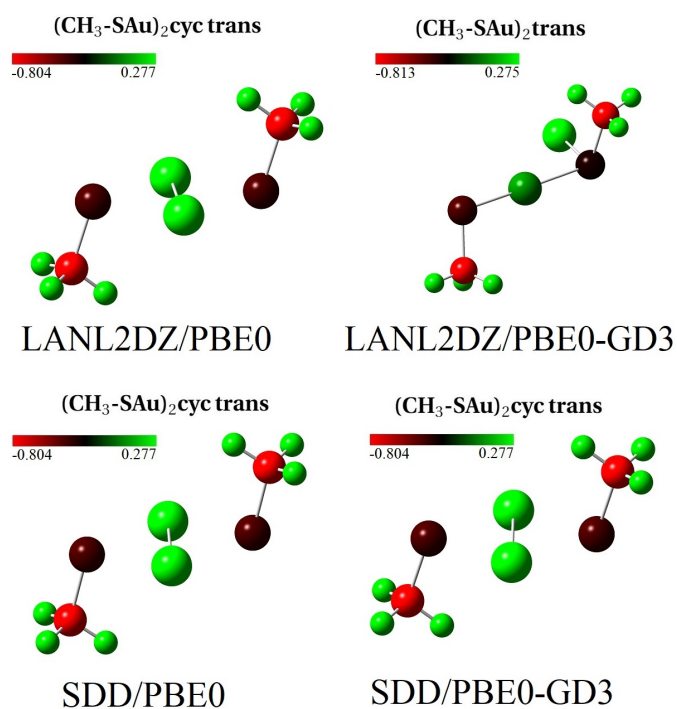


Figura 6.6: Distribución de carga NBO de los complejos de mínima energía con el funcional PBE0.

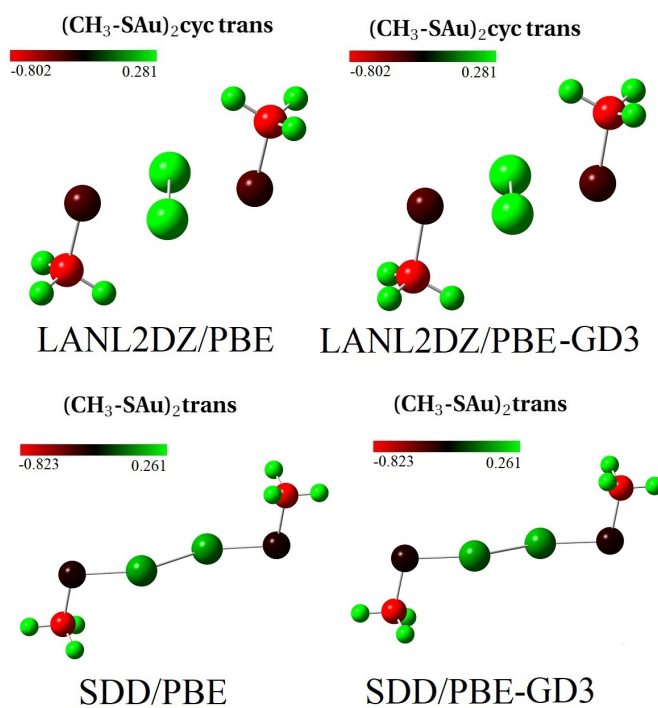


Figura 6.7: Distribución de carga NBO de los complejos de mínima energía con el funcional PBE.

Por último, en la tabla 6.5 mostramos la brecha HOMO-LUMO ($\Delta\epsilon$). Al igual que con el dímero de oro, los complejos optimizados con los funcionales híbridos sobreestiman la brecha HOMO-LUMO con respecto al funcional GGA, sin embargo, encontramos que los complejos en forma de L tienen un valor menor en la brecha, alcanzando una diferencia máxima de 1.71eV. De igual forma, al comparar los valores entre los complejos cíclicos y los no cíclicos, encontramos que el valor en la brecha es menor en los complejos no cíclicos teniendo, en promedio, una diferencia de 0.71eV con respecto a los complejos cíclicos, lo que nos indica que los complejos cíclicos probablemente presenten mayor estabilidad química.

También, en la tabla 6.5 observamos los resultados de la energía de fragmentación para todos los complejos (E_{av}), con valores entre 0.405eV y hasta los 0.845eV. Los valores encontrados para la energía requerida para romper al complejo en 2 monómeros encontrados en la referencia [10], mediante la ecuación 6.2, son 0.58eV para el complejo *cis* y 0.59eV para el complejo *trans*, ambos cíclicos. Al comparar con los resultados obtenidos en este trabajo, encontramos con los funcionales híbridos una diferencia de hasta 0.094eV y 0.089eV para las configuraciones *cis* y *trans* respectivamente, y con el método GGA una diferencia de 0.064eV y 0.059eV para las configuraciones *cis* y *trans* respectivamente. Nótese que de acuerdo con las energías de fragmentación calculadas, el complejo en L requiere ligeramente más energía para su fragmentación que los otros isómeros.

$$E_{av} = \frac{E[(\text{CH}_3 - \text{SAu})_2] - 2E[(\text{CH}_3 - \text{SAu})]}{2} \quad (6.2)$$

Tabla 6.5: Energía de fragmentación de los complejos de oro (E_{av}) y brecha HOMO-LUMO ($\Delta\epsilon$).

Método	E_{av} [eV]	$\Delta\epsilon$ [eV]	E_{av} [eV]	$\Delta\epsilon$ [eV]
	$(\text{CH}_3\text{-SAu})_2\text{cis}$		$(\text{CH}_3\text{-SAu})_2\text{cyc cis}$	
B3LYP/LANL2DZ	0.405	2.11	0.447	2.83
B3LYP/SDD	0.448	2.14	0.451	2.87
B3LYP-GD3/LANL2DZ	0.780 ¹	1.27 ¹	0.551	2.76
B3LYP-GD3/SDD	0.494	2.17	0.551	2.80
PBE0/LANL2DZ	0.447	2.51	0.614	3.31
PBE0/SDD	0.490	2.54	0.610	3.34
PBE0-GD3/LANL2DZ	0.841 ¹	1.59 ¹	0.674	3.28
PBE0-GS3/SDD	0.668 ²	3.30 ²	0.668	3.30
PBE/LANL2DZ	0.576	0.84	0.590	1.52
PBE/SDD	0.627	0.88	0.572	1.54
PBE-GD3/LANL2DZ	0.603	0.84	0.644	1.49
PBE-GD3/SDD	0.655	0.89	0.624	1.51
	$(\text{CH}_3\text{-SAu})_2\text{trans}$		$(\text{CH}_3\text{-SAu})_2\text{cyc trans}$	
B3LYP/LANL2DZ	0.407	2.11	0.454	2.85
B3LYP/SDD	0.450	2.14	0.460	2.89
B3LYP-GD3/LANL2DZ	0.783 ¹	1.27 ¹	0.556	2.77
B3LYP-GD3/SDD	0.496	2.17	0.558	2.81
PBE0/LANL2DZ	0.450	2.51	0.621	3.33
PBE0/SDD	0.491	2.54	0.617	3.36
PBE0-GD3/LANL2DZ	0.845 ¹	1.59 ¹	0.679	3.30
PBE0-GS3/SDD	0.522	2.55	0.674	3.33
PBE/LANL2DZ	0.579	0.84	0.599	1.53
PBE/SDD	0.629	0.89	0.582	1.53
PBE-GD3/LANL2DZ	0.606	0.84	0.649	1.52
PBE-GD3/SDD	0.656	0.89	0.633	1.57

¹ Complejo en forma de L ² Complejo cíclico

Resumiendo, todos los métodos predicen razonablemente bien (comparadas con el experimento) las distancias del dímero Au₂, sin embargo, el funcional PBE se desempeñó ligeramente mejor en el cálculo de energías de disociación, mientras que ninguno de ellos predice adecuadamente las frecuencias de vibración, sin embargo, un escalamiento de 1.15 como se ha propuesto en la literatura, permite una excelente predicción de estas frecuencias.

Para los complejos de oro se predicen diferentes isómeros como mínimos de energía dependiendo del funcional y la base usada, aunque las energías relativas calculadas indican que al menos 4 isómeros podrían estar conviviendo en una muestra experimental. Respecto a los parámetros estructurales (distancias y ángulos), con todos los métodos se obtiene buena concordancia comparando con resultados en la literatura [40, 41].

Cabe señalar que si bien PBE obtiene resultado ligeramente mejores que los otros funcionales híbridos, con B3LYP se obtiene mayor eficiencia computacional.

6.2. Nucleobases

En tabla 6.6 observamos que el funcional PBE0 predice distancias ligeramente más pequeñas con respecto a los otros 2 funcionales, mientras PBE las predice ligeramente mayores, sin embargo, no se observan cambios estructurales significativos entre cada método usado. así que en la figura 6.8 sólo mostramos las nucleobases optimizadas con la base 6-31G** y el funcional B3LYP. Cabe señalar que estas distancias están en buena concordancia con las reportadas por los autores en la referencia [42].

En la tabla 6.7 se muestran los resultados de energía de ionización para las nucleobases, que se obtiene con la siguiente expresión:

$$D = E_T - \sum E_{atomo} \quad (6.3)$$

la cual nos dice la energía necesaria para romper a la nucleobase. También mostramos la brecha HOMO-LUMO, el potencial de ionización (I), la afinidad electrónica (A) y el potencial químico (μ) obtenido a partir de la ecuación 6.1.

En las pirimidinas no hay una diferencia significativa en la energía de disociación entre los métodos usados, sin embargo, en las purinas el método con el funcional GGA arroja un valor de hasta 7.113eV más bajo en el caso de la adenina y de 6.552eV en la guanina con respecto a los funcionales híbridos. También podemos notar que las purinas tienen una energía de atomización mayor que en el caso de las pirimidinas, lo cual indica una mayor estabilidad de las purinas, mientras que la de menor estabilidad será la nucleobase uracilo, lo que es consistente con lo reportado en la literatura.

Con respecto a las brechas HOMO-LUMO, PBE predice brechas más pequeñas comparadas con las predichas por los métodos híbridos, siendo el funcional PBE0 el que mayor brecha calcula. Comparando con resultados experimentales [42], observamos que, en general, los métodos híbridos sobreestiman la brecha de las nucleobases (PBE0 en mayor medida), obteniéndose la peor predicción para la guanina (más del 100% de diferencia), aunque los valores obtenidos para la timina tienen buena concordancia con el valor experimental (solo difieren en 0.24eV). El funcional PBE en cambio, subestima la brecha de la adenina (0.84eV) y la timina (1.35eV), sobreestima la de la guanina (1.33eV), pero proporciona buena concordancia para la citosina.

En la referencia [39] se tiene el potencial químico calculado para cada nucleobase, en el cual tenemos los valores: -3.40eV para la adenina, -3.33eV para la guanina, -3.70eV para la citosina, -4.26eV para el uracilo y -4.16eV para la timina. Haciendo una comparación con la tabla 6.7, observamos que los resultados obtenidos son muy cercanos a los reportados en la literatura, con una diferencia máxima de 0.374eV en el caso de la timina con el funcional GGA.

Por otro lado, observamos que los nitrógenos en general están cargados negativamente, pero aquellos que pertenecen a un grupo amino (NH_2), presente en la adenina, guanina y citosina, tienen mayor carga negativa, mientras que en el uracilo, es el nitrógeno 1 (Fig.6.8) el que mayor carga negativa presenta, y en la timina es el grupo metilo (CH_3) el de mayor carga negativa. Así mismo, todos los oxígenos tienen carga negativa, mientras que la mayoría de los carbonos están cargados positivamente, salvo en el caso de las pirimidinas, en donde tenemos un carbono con carga negativa y uno casi neutro, el cual también encontramos en las purinas. Por último, todos los hidrógenos tienen carga positiva.

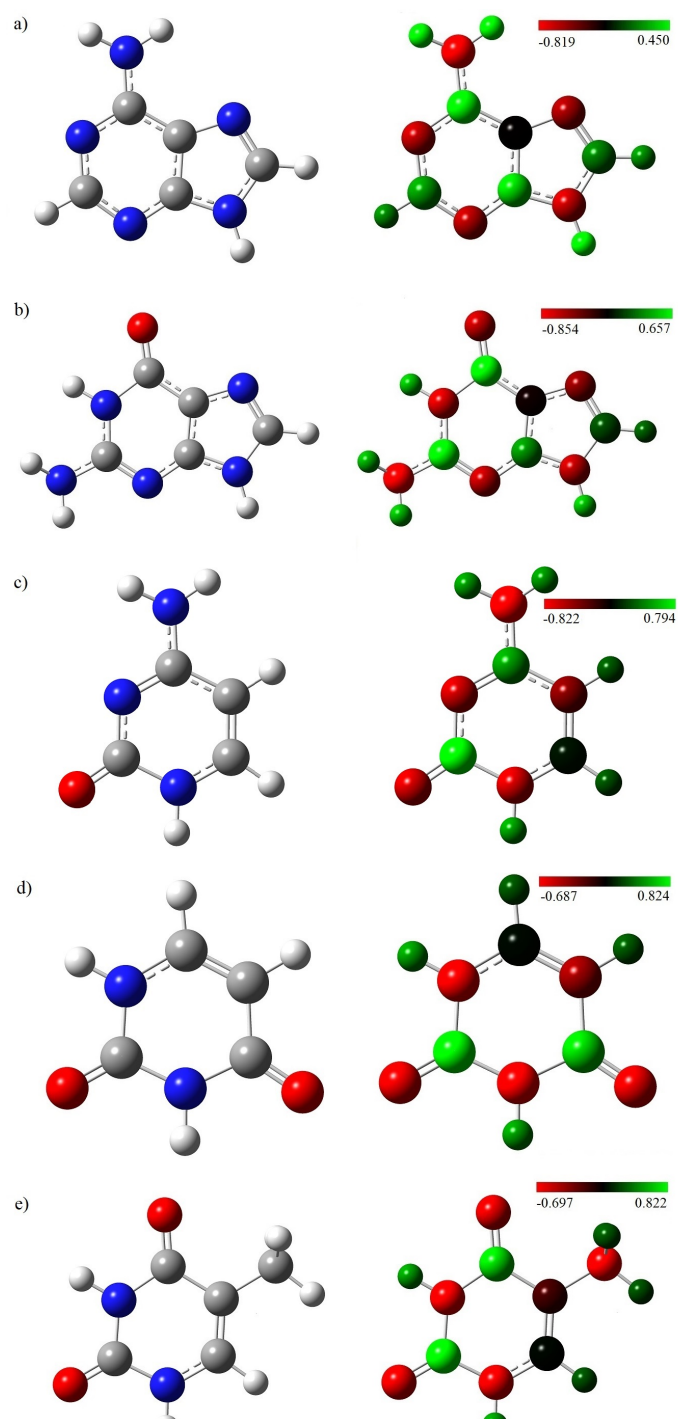


Figura 6.8: Estructuras de las diferentes nucleobases optimizadas con el método B3LYP/6-31G** (se emplean las formas predominantes de las nucleobases) : a) Adenina b) Guanina c) Citosina d) Uracilo e) Timina. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco. También observamos la distribución de carga.

Tabla 6.6: Distancias entre átomos para cada nucleobase: nitrógeno-carbono (d_{N-C}), nitrógeno-hidrógeno (d_{N-H}), carbono-hidrógeno (d_{C-H}), carbono-carbono (d_{C-C}) y carbono-oxígeno (d_{C-O}).

Método	$d_{N-C}[\text{Å}]$	$d_{N-H}[\text{Å}]$	$d_{C-H}[\text{Å}]$	$d_{C-C}[\text{Å}]$	$d_{C-O}[\text{Å}]$
Adenina					
B3LYP/6-31G**	1.353	1.008	1.085	1.405	-
B3LYP-GD3/6-31G**	1.353	1.007	1.085	1.405	-
PBE0/6-31G**	1.347	1.006	1.085	1.402	-
PBE0-GD3/6-31G**	1.347	1.005	1.085	1.402	-
PBE/6-31G**	1.359	1.015	1.093	1.413	-
PBE-GD3/6-31G**	1.359	1.014	1.093	1.414	-
Guanina					
B3LYP/6-31G**	1.367	1.011	1.081	1.418	1.218
B3LYP-GD3/6-31G**	1.367	1.011	1.081	1.418	1.218
PBE0/6-31G**	1.360	1.009	1.082	1.414	1.214
PBE0-GD3/6-31G**	1.360	1.009	1.082	1.415	1.214
PBE/6-31G**	1.374	1.018	1.089	1.426	1.228
PBE-GD3/6-31G**	1.374	1.018	1.089	1.426	1.228
Citosina					
B3LYP/6-31G**	1.368	1.010	1.084	1.400	1.220
B3LYP-GD3/6-31G**	1.368	1.009	1.084	1.401	1.220
PBE0/6-31G**	1.361	1.006	1.084	1.397	1.216
PBE0-GD3/6-31G**	1.361	1.006	1.084	1.397	1.216
PBE/6-31G**	1.375	1.016	1.092	1.406	1.229
PBE-GD3/6-31G**	1.376	1.016	1.092	1.406	1.229
Uracilo					
B3LYP/6-31G**	1.392	1.011	1.083	1.405	1.218
B3LYP-GD3/6-31G**	1.392	1.011	1.082	1.405	1.218
PBE0/6-31G**	1.384	1.010	1.083	1.402	1.214
PBE0-GD3/6-31G**	1.385	1.009	1.083	1.402	1.214
PBE/6-31G**	1.399	1.019	1.091	1.411	1.228
PBE-GD3/6-31G**	1.399	1.018	1.091	1.411	1.228
Timina					
B3LYP/6-31G**	1.391	1.011	1.092	1.440	1.220
B3LYP-GD3/6-31G**	1.391	1.011	1.092	1.440	1.220
PBE0/6-31G**	1.383	1.009	1.092	1.435	1.216
PBE0-GD3/6-31G**	1.383	1.009	1.092	1.438	1.216
PBE/6-31G**	1.397	1.018	1.100	1.444	1.230
PBE-GD3/6-31G**	1.397	1.018	1.100	1.444	1.230

Tabla 6.7: Energía de disociación (D), brecha HOMO-LUMO ($\Delta\epsilon$), potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A) y potencial químico (μ) obtenido para cada nucleobase.

Método	D[eV]	$\Delta\epsilon$ [eV]	I[eV]	A[eV] ¹	μ [eV]
Adenina					
B3LYP/6-31G**	87.176	5.46	7.779	1.119	-3.330
B3LYP-GD3/6-31G**	87.419	5.45	7.777	1.114	-3.331
PBE0/6-31G**	89.854	5.89	7.851	1.152	-3.350
PBE0-GD3/6-31G**	90.003	5.89	7.851	1.136	-3.357
PBE/6-31G**	82.890	3.86	7.523	0.886	-3.319
PBE-GD3/6-31G**	83.034	3.86	7.668	1.031	-3.319
Guanina					
B3LYP/6-31G**	91.889	5.50	7.322	1.018	-3.152
B3LYP-GD3/6-31G**	92.173	5.50	7.320	1.010	-3.155
PBE0/6-31G**	94.666	5.83	7.371	1.029	-3.171
PBE0-GD3/6-31G**	94.839	5.83	7.370	1.025	-3.173
PBE/6-31G**	88.114	3.93	7.047	0.865	-3.091
PBE-GD3/6-31G**	88.282	3.92	7.215	1.034	-3.091
Citosina					
B3LYP/6-31G**	69.588	5.34	8.237	0.790	-3.724
B3LYP-GD3/6-31G**	69.786	5.34	8.238	0.790	-3.724
PBE0/6-31G**	71.294	5.80	8.289	0.769	-3.760
PBE0-GD3/6-31G**	71.414	5.80	8.290	0.768	-3.761
PBE/6-31G**	67.728	3.65	8.104	0.849	-3.628
PBE-GD3/6-31G**	67.844	3.65	8.104	0.848	-3.628
Uracilo					
B3LYP/6-31G**	64.230	5.70	8.950	0.603	-4.173
B3LYP-GD3/6-31G**	64.191	5.92	8.949	0.669	-4.140
PBE0/6-31G**	65.707	6.16	8.991	0.583	-4.204
PBE0-GD3/6-31G**	65.827	6.16	8.990	0.644	-4.173
PBE/6-31G**	64.191	3.81	8.656	0.610	-4.023
PBE-GD3/6-31G**	64.306	3.81	8.771	0.725	-4.023
Timina					
B3LYP/6-31G**	77.186	5.54	8.496	0.636	-3.930
B3LYP-GD3/6-31G**	77.468	5.54	8.465	0.649	-3.908
PBE0/6-31G**	78.840	5.98	8.529	0.614	-3.957
PBE0-GD3/6-31G**	78.963	5.87	8.500	0.628	-3.936
PBE/6-31G**	77.473	3.85	8.150	0.578	-3.786
PBE-GD3/6-31G**	77.636	3.85	8.313	0.741	-3.786

¹ Los valores obtenidos se obtuvieron negativos.

Por otro lado, en las tablas 6.8, 6.9 y 6.10 mostramos los resultados de las frecuencias armónicas obtenidas con los funcionales B3LYP, PBE0 y PBE respectivamente.

En general, podemos notar que no existen grandes diferencias entre los métodos que se emplearon en este trabajo. Al hacer la comparación con los resultados encontrados en la literatura, observamos que existen diferencias de hasta 120cm^{-1} . Sin embargo, como se mencionó en la sección anterior, estos resultados aún están un poco alejados de los encontrados experimentalmente, al no considerar la contribución anarmónica.

Tabla 6.8: Frecuencias armónicas [12] encontradas en la literatura (ν^{arm}), frecuencias calculadas con el método B3LYP/6-31G**(ν) y con el método B3LYP-GD3/6-31G**(ν_{GD3}).

Nucleobase	Modo ¹	$\nu^{arm}[\text{cm}^{-1}]^2$	$\nu[\text{cm}^{-1}]$	
			-	GD3
Adenina	$\nu_s\text{NH}_2$	3596	3616	3613
	$\delta_{sciss}\text{NH}_2, \nu\text{C}(5)\text{C}(6), \nu\text{C}(6)\text{N}(6)$	1662	1674	1675
	$\gamma_{wagg}\text{NH}_2, \tau\text{Rr}$	239	240	242
	$\tau\text{Rr}, \gamma_{wagg}\text{NH}_2$	205	202	203
Guanina	$\nu_a\text{NH}_2$	3705 ³	3697	3695
	$\nu\text{C}(6)\text{O}$	1842 ³	1831	1831
	$\nu\text{N}(3)\text{C}(2), \delta_{sciss}\text{NH}_2$	1691 ³	1674	1673
	$\gamma_{wagg}\text{NH}_2$	576 ³	574	576
Citosina	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3617	3603	3636
	$\nu\text{C}(2)\text{O}$	1766	1818	1818
	$\nu\text{N}(3)\text{C}(4), \nu\text{C}(4)\text{C}(5)$	1567	1617	1576
	$\tau\text{NH}_2, \delta\text{C}(2)\text{O}$	526	467	526
Uracilo	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3639	3657	3659
	$\nu\text{C}(2)\text{O}$	1765	1845	1845
	$\nu\text{C}(4)\text{O}$	1799	1808	1809
	$\gamma\text{N}(3)\text{H}$	687	688	685
Timina	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3640	3659	3655
	$\nu\text{C}(2)\text{O}, \nu\text{C}(2)\text{N}(3), \nu\text{C}(2)\text{N}(1)$	1795	1843	1843
	$\nu\text{C}(4)\text{O}, \nu\text{N}(3)\text{C}(4)$	1749	1792	1787
	$\gamma_{wagg}\text{N}(1)\text{H}, \gamma_{wagg}\text{N}(3)\text{H}, \gamma_{wagg}\text{C}(4)\text{O}, \gamma\text{anillo}$	567	563	567

¹ Abreviaturas: ν = dilatación; δ = flexión en el plano; γ = flexión fuera del plano; τ = torsión; *sciss* = tijereo; *wagg* = agitado; s = simétrico; a = asimétrico; R y r se refieren al anillo de 6 y 5 miembros respectivamente. ² Ref [12] ³ Ref [13]

Tabla 6.9: Frecuencias armónicas [12] encontradas en la literatura (ν^{arm}), frecuencias calculadas con el método PBE0/6-31G**(v) y con el método PBE0-GD3/6-31G**(v_{GD3}).

Nucleobase	Modo ¹	$\nu^{arm}[\text{cm}^{-1}]^2$	$\nu[\text{cm}^{-1}]$	$\nu[\text{cm}^{-1}]$
			-	GD3
Adenina	$\nu_s\text{NH}_2$	3596	3663	3663
	$\delta_{sciss}\text{NH}_2, \nu\text{C}(5)\text{C}(6), \nu\text{C}(6)\text{N}(6)$	1662	1705	1704
	$\gamma_{wagg}\text{NH}_2, \tau\text{Rr}$	239	224	225
	$\tau\text{Rr}, \gamma_{wagg}\text{NH}_2$	205	169	169
Guanina	$\nu_a\text{NH}_2$	3705 ³	3752	3752
	$\nu\text{C}(6)\text{O}$	1842 ³	1869	1869
	$\nu\text{N}(3)\text{C}(2), \delta_{sciss}\text{NH}_2$	1691 ³	1699	1699
	$\gamma_{wagg}\text{NH}_2$	576 ³	564	564
Citosina	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3617	3648	3680
	$\nu\text{C}(2)\text{O}$	1766	1856	1856
	$\nu\text{N}(3)\text{C}(4), \nu\text{C}(4)\text{C}(5)$	1567	1640	1607
	$\tau\text{NH}_2, \delta\text{C}(2)\text{O}$	526	449	533
Uracilo	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3639	3700	3703
	$\nu\text{C}(2)\text{O}$	1765	1884	1885
	$\nu\text{C}(4)\text{O}$	1799	1847	1849
	$\gamma\text{N}(3)\text{H}$	687	670	695
Timina	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3640	3702	3703
	$\nu\text{C}(2)\text{O}, \nu\text{C}(2)\text{N}(3), \nu\text{C}(2)\text{N}(1)$	1795	1881	1881
	$\nu\text{C}(4)\text{O}, \nu\text{N}(3)\text{C}(4)$	1749	1831	1831
	$\gamma_{wagg}\text{N}(1)\text{H}, \gamma_{wagg}\text{N}(3)\text{H}, \gamma_{wagg}\text{C}(4)\text{O}, \gamma\text{anillo}$	567	573	572

¹ Abreviaturas: ν = dilatación; δ = flexión en el plano; γ = flexión fuera del plano; τ = torsión; *sciss* = tijere; *wagg* = agitado; s = simétrico; a = asimétrico; R y r se refieren al anillo de 6 y 5 miembros respectivamente. ² Ref [12] ³ Ref [13]

Tabla 6.10: Frecuencias armónicas [12] encontradas en la literatura (ν^{arm}), frecuencias calculadas con el método PBE/6-31G**(ν) y con el método PBE-GD3/6-31G**(ν_{GD3}).

Nucleobase	Modo ¹	$\nu^{arm}[\text{cm}^{-1}]^2$	$\nu[\text{cm}^{-1}]$	$\nu[\text{cm}^{-1}]$
			-	GD3
Adenina	$\nu_s\text{NH}_2$	3596	3535	3537
	$\delta_{sciss}\text{NH}_2, \nu\text{C}(5)\text{C}(6), \nu\text{C}(6)\text{N}(6)$	1662	1633	1634
	$\gamma_{wagg}\text{NH}_2, \tau\text{Rr}$	239	250	234
	$\tau\text{Rr}, \gamma_{wagg}\text{NH}_2$	205	202	195
Guanina	$\nu_a\text{NH}_2$	3705 ³	3613	3614
	$\nu\text{C}(6)\text{O}$	1842 ³	1785	1785
	$\nu\text{N}(3)\text{C}(2), \delta_{sciss}\text{NH}_2$	1691 ³	1623	1623
	$\gamma_{wagg}\text{NH}_2$	576 ³	573	573
Citosina	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3617	3512	3512
	$\nu\text{C}(2)\text{O}$	1766	1770	1769
	$\nu\text{N}(3)\text{C}(4), \nu\text{C}(4)\text{C}(5)$	1567	1574	1573
	$\tau\text{NH}_2, \delta\text{C}(2)\text{O}$	526	466	467
Uracilo	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3639	3576	3579
	$\nu\text{C}(2)\text{O}$	1765	1798	1799
	$\nu\text{C}(4)\text{O}$	1799	1755	1756
	$\gamma\text{N}(3)\text{H}$	687	674	672
Timina	$\nu\text{N}(1)\text{H}$	3640	3578	3579
	$\nu\text{C}(2)\text{O}, \nu\text{C}(2)\text{N}(3), \nu\text{C}(2)\text{N}(1)$	1795	1796	1796
	$\nu\text{C}(4)\text{O}, \nu\text{N}(3)\text{C}(4)$	1749	1737	1737
	$\gamma_{wagg}\text{N}(1)\text{H}, \gamma_{wagg}\text{N}(3)\text{H}, \gamma_{wagg}\text{C}(4)\text{O}, \gamma\text{anillo}$	567	555	554

¹ Abreviaturas: ν = dilatación; δ = flexión en el plano; γ = flexión fuera del plano; τ = torsión; *sciss* = tijere; *wagg* = agitado; s = simétrico; a = asimétrico; R y r se refieren al anillo de 6 y 5 miembros respectivamente. ² Ref [12] ³ Ref [13]

En resumen, encontramos que no existen grandes diferencias en las distancias entre átomos por cada método utilizado, obteniéndose distancias comparables a las reportadas en la literatura, asimismo, se obtiene una buena concordancia con los tres métodos en el cálculo del potencial químico, aunque B3LYP se desempeña ligeramente mejor en la predicción de este parámetro. Sin embargo, la brecha HOMO-LUMO de estas nucleobases resulta ser un desafío para DFT, ya que, en general, ninguno de los métodos usados realiza una buena predicción de este parámetro para todo el conjunto de nucleobases.

Es importante señalar que los valores obtenidos del potencial químico en las nucleobases (Tabla 6.4) resultan mayores (menos negativos) que los valores del potencial para los complejos de oro (Tabla 6.7), lo cual indica que las nucleobases se comportan como donadoras de carga [39]. Posteriormente en este trabajo se calcula la transferencia de carga en las interacciones con los complejos de oro y nucleobases para verificar esta hipótesis.

Cabe señalar que en el cálculo de las nucleobases nuevamente observamos una mayor eficiencia computacional usando el funcional B3LYP, por lo que en el resto de los cálculos que aquí presentamos sólo emplearemos el funcional B3LYP con y sin dispersión para evaluar el efecto de esta aproximación en el cálculo de secuencias de nucleobases y su apilamiento, además que en la literatura se ha manejado que los efectos de dispersión en el oro pueden ser de importancia [28].

6.3. Secuencias de nucleótidos

A continuación mostramos los nucleótidos optimizados usando los funcionales B3LYP y B3LYP-GD3, así como las secuencias de nucleótidos formadas por dos adeninas (AA), dos guaninas (GG), dos citosinas (CC), dos uracilos (UU) y una guanina con una citosina (GC) y por último se presentan las secuencias formadas por 3, 4 y 5 adeninas. Cabe destacar que se diseñaron y optimizaron secuencias de dos nucleótidos con el propósito de conocer con mayor profundidad el comportamiento e interacción entre los fragmentos que componen las hebras de RNA; además se describe el crecimiento de una secuencia de 5 adeninas, que corresponde a la región 3 de la zona 5'-UTR mostrada en la figura 4.8 y se comparan los resultados obtenidos entre los dos métodos antes mencionados, sin embargo se debe señalar que los resultados obtenidos para esta cadena con los otros 4 métodos tienen la misma tendencia que los que aquí se analizan.

1 nucleótido

A diferencia de los resultados obtenidos para las nucleobases, en los cuales, a excepción de la diferencia HOMO-LUMO, no se observan cambios notorios en sus propiedades estructurales y electrónicas con respecto del funcional empleado, en el caso de los nucleótidos claramente se puede apreciar que los métodos que incluyen el término de dispersión conducen a cambios estructurales. Cabe señalar que en ambos casos se inició la optimización del nucleótido a partir de la misma estructura.

En la figura 6.9 podemos observar el nucleótido correspondiente a la adenina. Al comparar los resultados obtenidos con ambos métodos, el mayor cambio lo podemos ver en el anillo de la ribosa que corresponden a los átomos C1, C2, C3, C4 y O1 en la figura 6.9a. Al obtener el ángulo diedro entre los 4 átomos de carbono de la ribosa, tenemos con el método sin dispersión un valor de 1.138° , lo que nos indica que están casi en el mismo plano, mientras que con dispersión, el valor es de 53.530° . Nótese que la adenina mantiene su configuración cuasi-plana con ambos métodos.

Por otro lado, en la figura 6.9b podemos observar la gráfica de la estructura molecular [38] del nucleótido de adenina. En naranja tenemos los puntos críticos de enlace, en amarillo los puntos críticos de anillo y en verde los de jaula. También en amarillo se muestran las trayectorias de enlace. Nótese que la gráfica molecular muestra enlaces que no se evidencian en las estructuras geométricas exhibidas en la figura 6.9a.

En la optimización sin dispersión, la gráfica de la estructura molecular muestra que entre el C3 y uno de los oxígenos del ácido fosfórico se crea un enlace, dando forma a un anillo de 6 miembros, compuesto por los carbonos 3, 4 y 5, dos oxígenos del ácido fosfórico y el fósforo. De igual forma, vemos que en el anillo de la ribosa, el cual constaba de los átomos C1, C2, C3, C4 y O1, ahora se incluye el oxígeno enlazado originalmente sólo al carbono C3, formando así, el anillo de 6 miembros antes mencionado. Por otro lado, en la optimización con dispersión, la ribosa se rompe, al no haber enlace entre los carbonos 3 y 4, que formaban el anillo de la ribosa; adicionalmente, se muestran enlaces entre algunos oxígenos del ácido fosfórico y la ribosa, teniendo con este método algunas interacciones

adicionales de largo alcance, las cuales no se tienen con el método sin dispersión. Cabe señalar que de acuerdo con nuestros cálculos de frecuencias, las estructuras descritas en esta sección son estables, ya que todas las frecuencias calculadas fueron reales.

Con ambos métodos encontramos que el ácido fosfórico tiene la mayor concentración de carga tanto positiva, en el fósforo, como negativa, en los oxígenos. Por otro lado, en la nucleobase observamos la misma distribución de carga que en la adenina aislada: los nitrógenos están cargados negativamente, así como los oxígenos, siendo el nitrógeno del amino (NH_2) el que más carga negativa presenta en la nucleobase, mientras que los carbonos tienen carga positiva salvo uno, que es casi neutro. Algo a destacar es que no existen grandes diferencias en la distribución de carga en torno a cada átomo de la adenina aislada con respecto a la que es parte del nucleótido, siendo el átomo de nitrógeno N1, el cual está enlazado con la ribosa, el que mayor cambios presenta al tener un diferencia de 0.162e con el funcional B3LYP y 0.148e con el funcional B3LYP-GD3 en su carga con respecto a la nucleobase aislada.

Por otro lado, al sumar las contribuciones de carga en torno a cada átomo, obtenemos que la carga total de la nucleobase es de -0.222e con el funcional B3LYP y -0.242e con el funcional B3LYP-GD3 lo que indica una migración de la carga desde el grupo fosfodiéster y la ribosa hacia la adenina.

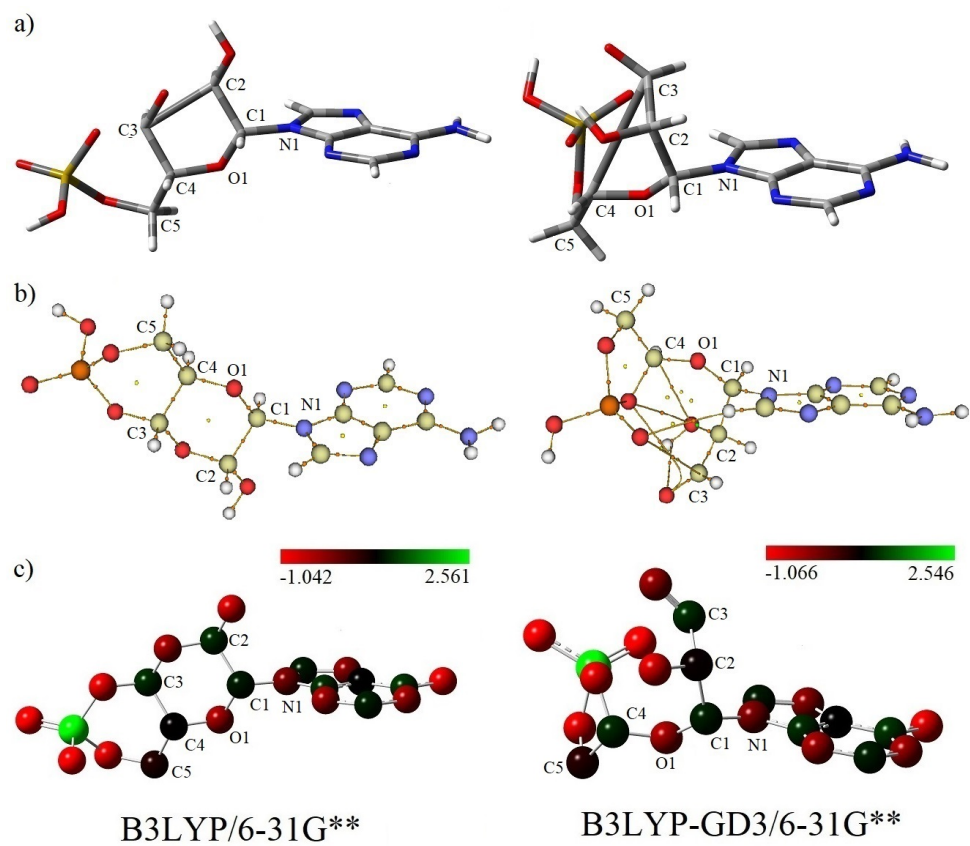


Figura 6.9: a) Nucleótido de adenina optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo. H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja. c) Distribución de carga NBO.

En la figura 6.10 observamos la guanina, en donde ahora el cambio más significativo entre ambos métodos se muestra en la posición del ácido fosfórico, sobre todo la distancia entre los átomos O2 y C4, en la que sin dispersión, tenemos un valor de 3.737Å, mientras que con dispersión el valor es de 1.436Å, una distancia cercana a la reportada para el enlace C-O de 1.13Å [43], lo que se confirma cuando se obtiene la gráfica de la estructura molecular mostrada en figura 6.10b. Nótese nuevamente que la estructura geométrica de la guanina se muestra muy bien conservada, manteniendo su configuración geométrica cuasiplana.

Al igual que con la adenina con dispersión, la estructura molecular del nucleótido con guanina obtenida con ambos métodos predicen que la ribosa se rompe, ya que no se muestra el enlace entre los átomos C3 y C4 (Fig.6.10b). De igual forma, podemos ver que existen interacciones entre los oxígenos del ácido fosfórico y la ribosa.

Por último, encontramos la distribución de carga NBO (Fig.6.10c) muy parecida a lo que se observa en el nucleótido de adenina, donde el ácido fosfórico tiene la mayor concentración de carga, positiva en el fósforo y negativa en los oxígenos. También encontramos que la diferencia en la distribución de carga por átomo es pequeña entre la guanina aislada y la que está en el nucleótido, siendo, al igual que con el nucleótido de adenina, el nitrógeno N1 que está enlazado con la ribosa el que presenta una mayor diferencia de carga (0.146e con el funcional B3LYP y 0.141e con el funcional B3LYP-GD3) con respecto a la nucleobase aislada.

Al igual que en el nucleótido de adenina, encontramos una transferencia de carga hacia la nucleobase, en donde la carga total que encontramos en la guanina es de -0.232e con el funcional B3LYP y de -0.256e con el funcional B3LYP-GD3.

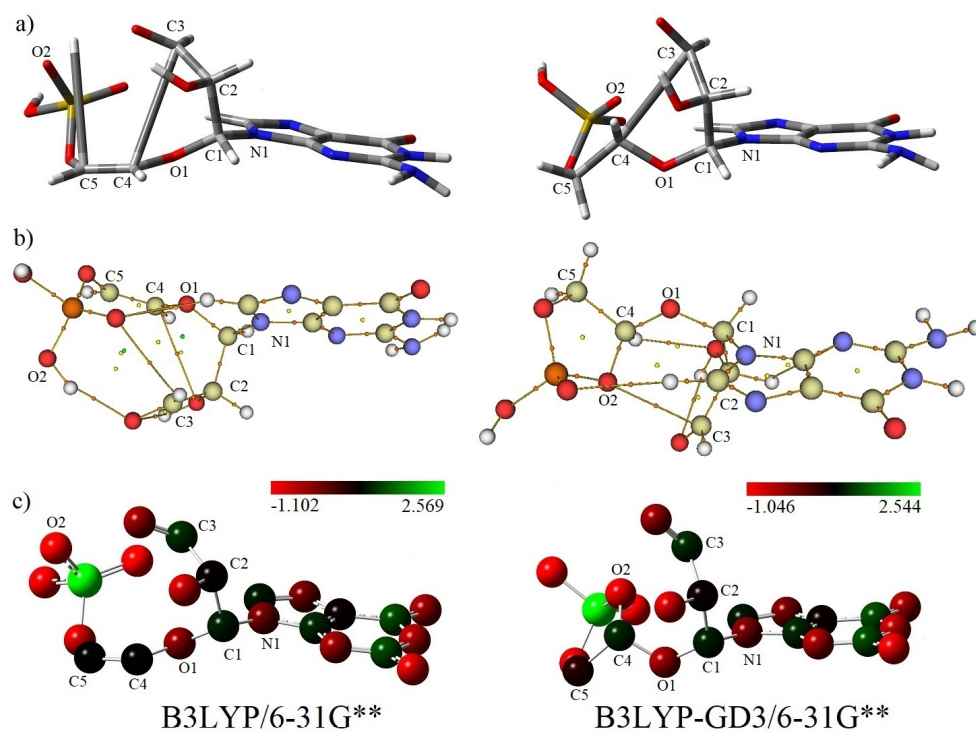


Figura 6.10: a) Nucleótido de guanina optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja. c) Distribución de carga NBO.

En la figura 6.11 se muestra la citosina, donde no se aprecian cambios significativos estructurales entre ambos métodos empleados. Al igual que en los nucleótidos anteriores, podemos ver que la ribosa se rompe, pero a diferencia de las purinas, donde los átomos C3 y C4 de la ribosa son los que no interaccionan, en la citosina son los átomos C2 y C3 (Fig.6.11b).

Lo más importante a resaltar al analizar la gráfica molecular (Fig.6.11b) es la formación de un segundo anillo en la nucleobase con los átomos C1 y C2 de la ribosa y los átomos N1, C6 y O2 de la nucleobase, teniendo una estructura de doble anillo similar a las purinas. Además, observamos que existen más interacciones entre el ácido fosfórico y la nucleobase, lo cual hace que tome una forma distinta a la que tenían las purinas, plegándose sobre sí misma. En general, las optimizaciones de nucleótidos con pirimidinas predicen la formación de un nuevo anillo y el plegamiento del ácido fosfórico, intensificando de esta manera las interacciones por dispersión dentro de la molécula.

En la figura 6.12 se muestra el uracilo, donde la diferencia más grande entre ambos métodos la encontramos en el ácido fosfórico, dado que sin dispersión observamos que 3 oxígenos tienen una interacción con la nucleobase, mientras que con dispersión, sólo son 2, sin embargo, uno de esos oxígenos interacciona con uno de los hidrógenos de la nucleobase, de forma que el ácido fosfórico lo encontramos en la orilla de la nucleobase, mientras que sin dispersión, el ácido fosfórico se ubica más al centro de la misma.

Por último, en la figura 6.13 observamos el nucleótido de timina, y al igual que en el uracilo la diferencia más notable entre ambos métodos la encontramos en el ácido fosfórico, donde sin dispersión, vemos que la interacción de los oxígenos del ácido se realiza con los hidrógenos de la nucleobase, mientras que con dispersión la interacción es con un nitrógeno y un carbono.

Por otro lado, el comportamiento observado en la distribución de carga en las purinas se mantiene en las pirimidinas: la mayor concentración de carga la tenemos en el ácido fosfórico, sin embargo, a diferencia de lo que encontramos en las purinas, donde el único cambio importante en la distribución de carga en torno a cada átomo de la nucleobase lo encontramos en el nitrógeno que se enlaza a la ribosa, en las pirimidinas al formarse un segundo anillo junto con la ribosa, obtenemos una diferencia importante en la carga de los átomos que conforman este segundo anillo.

En el caso de la citosina, el nitrógeno N1 enlazado con la ribosa tiene una diferencia de carga de 0.183e, mientras que para el oxígeno O2 que está enlazado con el carbono C2 de la ribosa, obtenemos una diferencia de carga de 0.119e, ambos con el funcional B3LYP. Cabe señalar que prácticamente no se registran cambios en la carga para estos dos átomos (0.184e y 0.120e respectivamente) cuando se introduce la corrección de largo alcance al funcional (B3LYP-GD3). En el uracilo, para el nitrógeno N1 obtenemos una diferencia de 0.210e y en el oxígeno O2 una diferencia de 0.118e con el funcional B3LYP, mientras que con el funcional B3LYP-GD3 obtenemos diferencias de 0.215e y 0.109e respectivamente. Por último, para la timina con el funcional B3LYP obtenemos diferencias de 0.218e en el nitrógeno N1 y 0.104e en el oxígeno O2 mientras que con el funcional con dispersión obtenemos diferencias de 0.209e en el nitrógeno N1 y 0.131e en el oxígeno O2.

Otra diferencia con respecto a las purinas la encontramos en la transferencia de carga entre la nucleobase y el resto del nucleótido, donde ésta migra de la ribosa y el ácido fosfórico hacia la nucleobase, en cambio, para los tres nucleótidos de pirimidinas observamos que esta transferencia es en sentido contrario, dejando cada pirimidina cargada positivamente. En la citosina encontramos cargas totales de 0.270e y 0.272e con los funcionales B3LYP y B3LYP-GD3 respectivamente, mientras que en el uracilo encontramos cargas totales de 0.177e y 0.197e. Por último en la timina éstas diferencias son de 0.191 e y 0.198e.

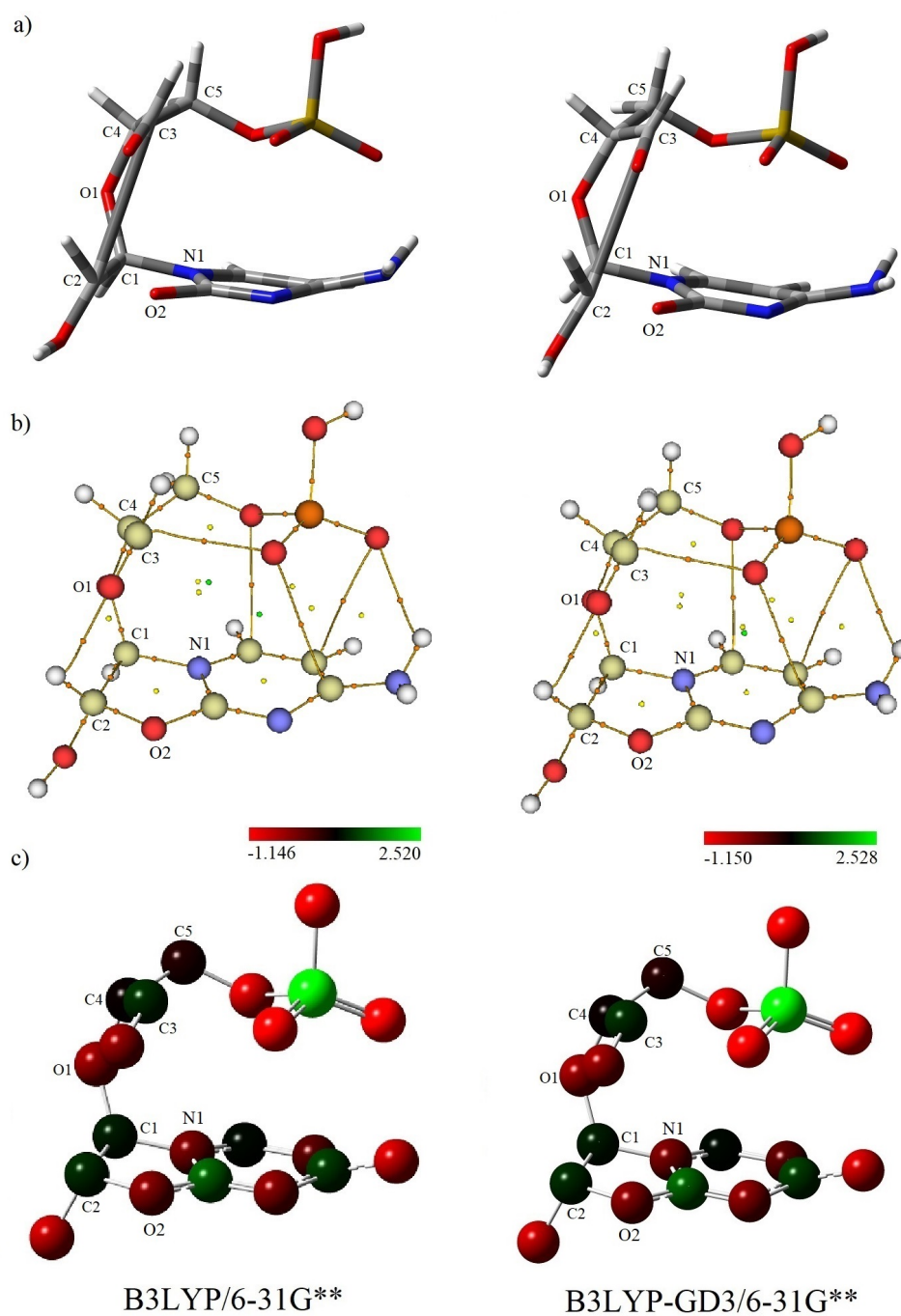


Figura 6.11: a) Nucleótido de citosina optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja. c) Distribución de carga NBO.

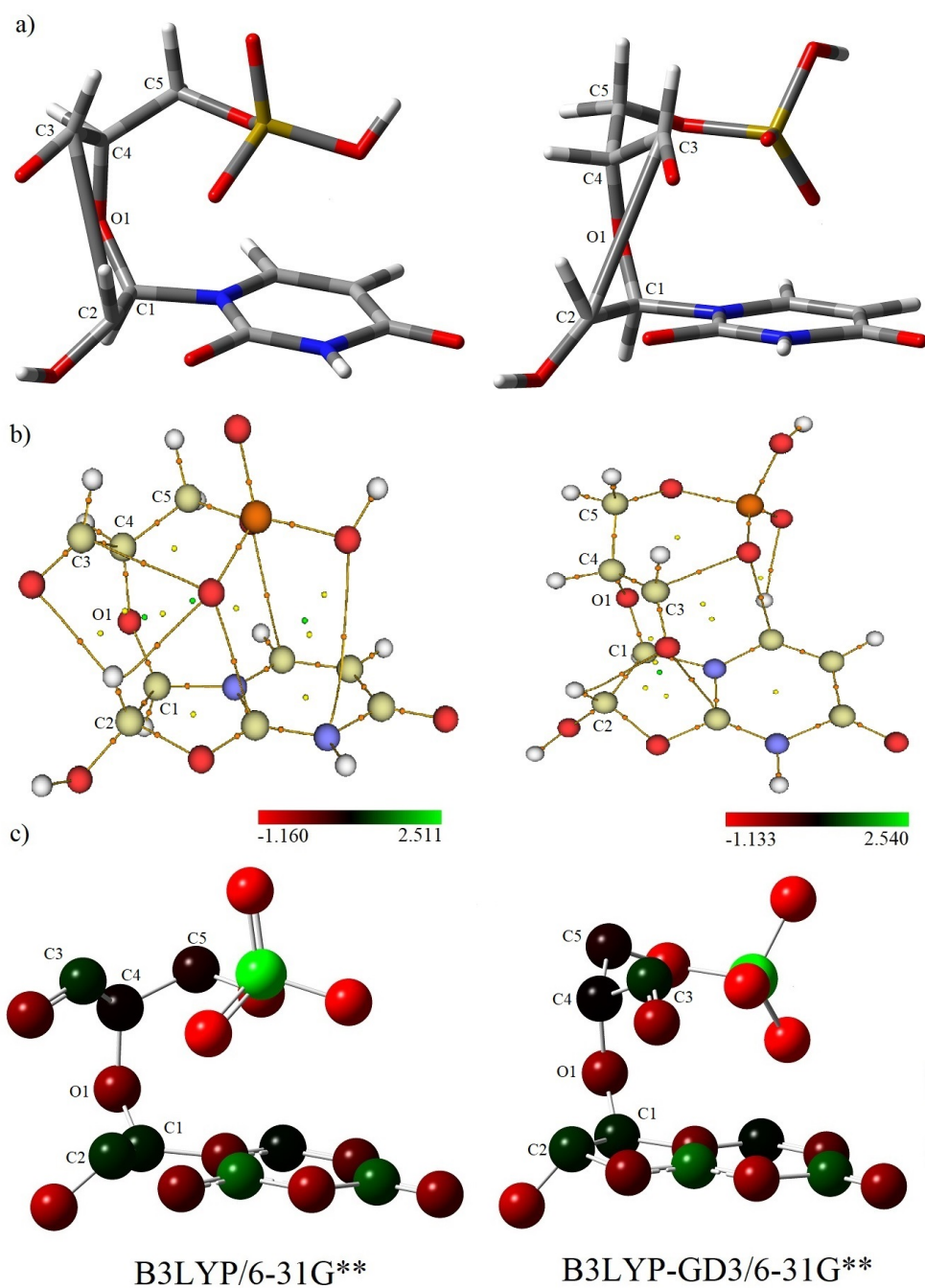


Figura 6.12: a) Nucleótido de uracilo optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja. c) Distribución de carga NBO.

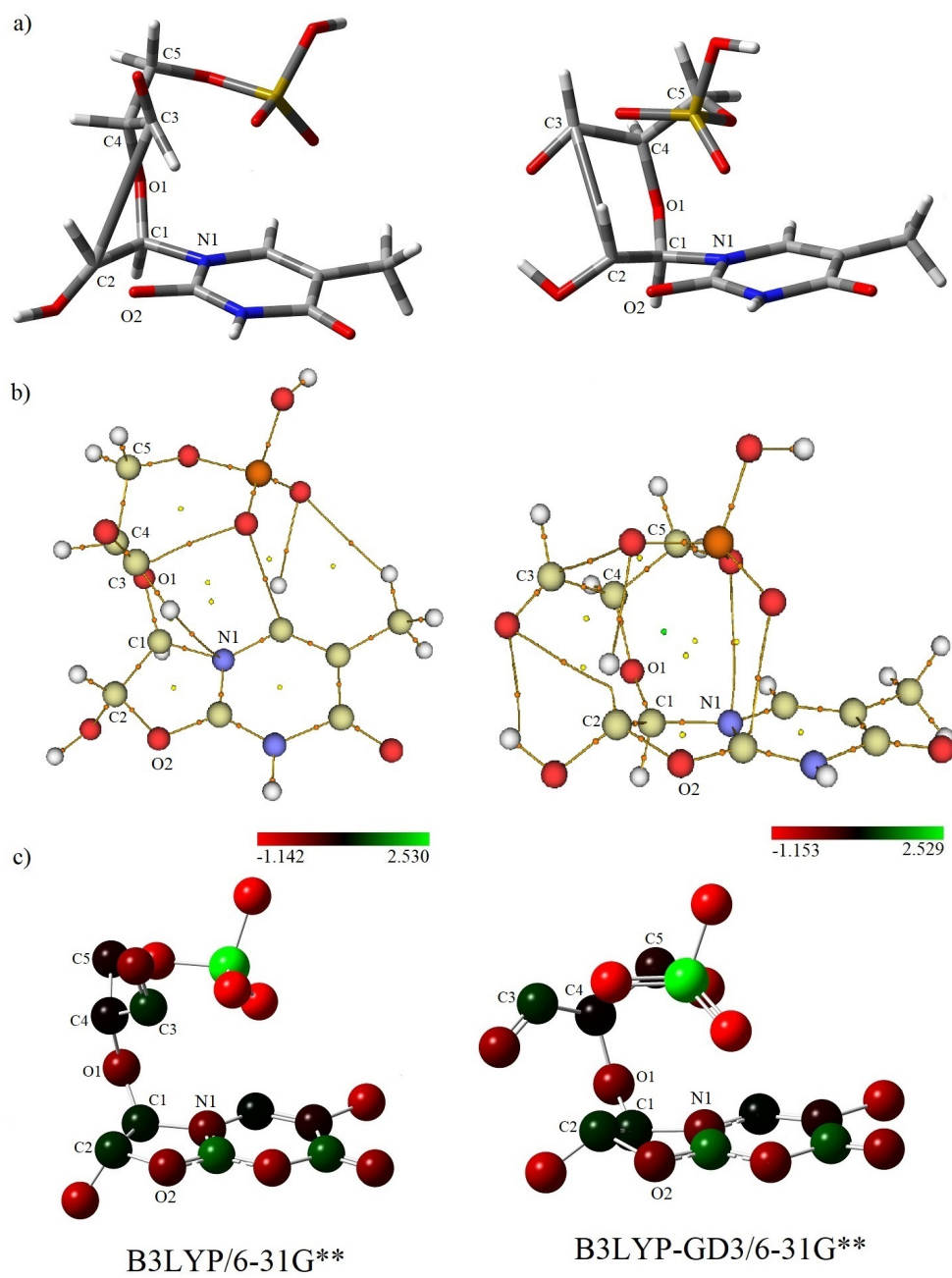


Figura 6.13: a) Nucleótido de timina optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja. c) Distribución de carga NBO.

En resumen, encontramos la distribución de carga en las nucleobases muy parecida a la encontrada en las nucleobases aisladas. Por otro lado, observamos en todos los nucleótidos que la ribosa se rompe, obteniendo que en las pirimidinas se forma un segundo anillo con los átomos de lo que era la ribosa y la nucleobase. Asimismo, observamos un mayor número de contactos entre las nucleobases y el ácido fosfórico en los nucleótidos correspondientes a las pirimidinas, resultando en un plegamiento del ácido fosfórico. Por último, una diferencia importante entre purinas y pirimidinas la encontramos en la transferencia de carga, prediciendo en las purinas una transferencia de carga hacia la nucleobase mientras que en las pirimidinas, la transferencia de carga es de la nucleobase hacia la ribosa y ácido fosfórico.

Dinucleótidos

Al igual que con los nucleótidos, las optimizaciones de los dinucleótidos conducen a importantes cambios estructurales dependiendo del método empleado. En la figura 6.14 se muestra la secuencia AA, donde la diferencia más importante entre ambos métodos es la posición de las nucleobases entre sí, ya que sin dispersión se predice un acomodo de la adenina 2 prácticamente perpendicular al plano de la adenina 1, propiciándose la formación de puentes de hidrógeno entre ellas a través de los grupos amino y un nitrógeno del anillo pentagonal de la adenina 2, lo cual es posible verificar a través de la estructura molecular presentada en la figura 6.14b. Por otro lado, la optimización con término de dispersión conduce a un “cuasi-apilamiento” de las dos adeninas, dándose la interacción entre ambas nucleobases a través de átomos del anillo hexagonal de la adenina 2 y el grupo amino de la adenina 1 (Fig.6.14b). A diferencia de lo que encontramos en los nucleótidos, ahora no existe la ruptura de las ribosas, conservando en ambos métodos su estructura de anillo de 5 miembros.

En la figura 6.15 observamos el dinucleótido de guanina, que al igual que en el dinucleótido de adenina, la diferencia más importante entre ambos métodos la encontramos en la posición de las nucleobases entre sí. Al observar la gráfica molecular (Fig.6.15b) podemos notar que sin dispersión se forman puentes de hidrógeno entre el grupo amino de la guanina 1 y un nitrógeno y oxígeno de la guanina 2. Así mismo, se predicen interacciones entre los dos carbonos centrales de la guanina 2 y la ribosa y un nitrógeno de la guanina 1. Por otro lado, con dispersión, observamos sólo la formación de puentes de hidrógeno entre el grupo amino de la guanina 2 y un nitrógeno y oxígeno de la guanina 1. Una diferencia importante con el dinucleótido de adenina es que no existe el “cuasi-apilamiento” encontrado con el funcional con dispersión.

Una similitud con respecto a los nucleótidos la encontramos en la distribución de carga NBO, donde la mayor concentración de carga la observamos en los ácidos fosfóricos, positiva en el fósforo y negativa en los oxígenos. Así mismo, en ambos dinucleótidos encontramos la misma distribución de carga de las nucleobases con respecto a las mismas aisladas, siendo en todas las nucleobases el nitrógeno del amino (NH_2) el que mayor carga negativa presenta, y al igual que en los nucleótidos, no observamos grandes cambios entre cada átomo de las nucleobases en los dinucleótidos con respecto a las nucleobases aisladas, aunque nuevamente encontramos que los nitrógenos enlazados a la ribosa son los que mayor diferencia de carga presentan con respecto a las nucleobases aisladas.

Por último, analizando la transferencia de carga de ambas nucleobases en los dos dinucleótidos, encontramos que éstas, al igual que en los nucleótidos de purinas, migran de la ribosa y del ácido fosfórico hacia las nucleobases.

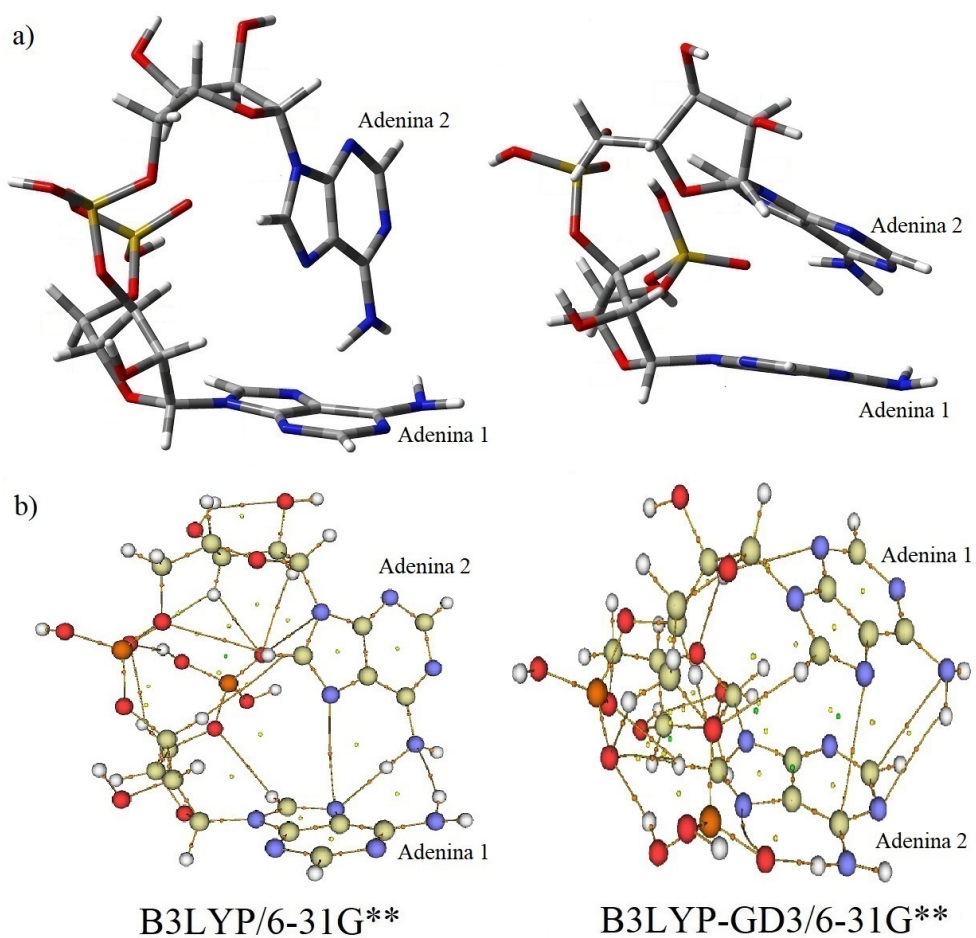


Figura 6.14: Dinucleótido de adenina optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja.

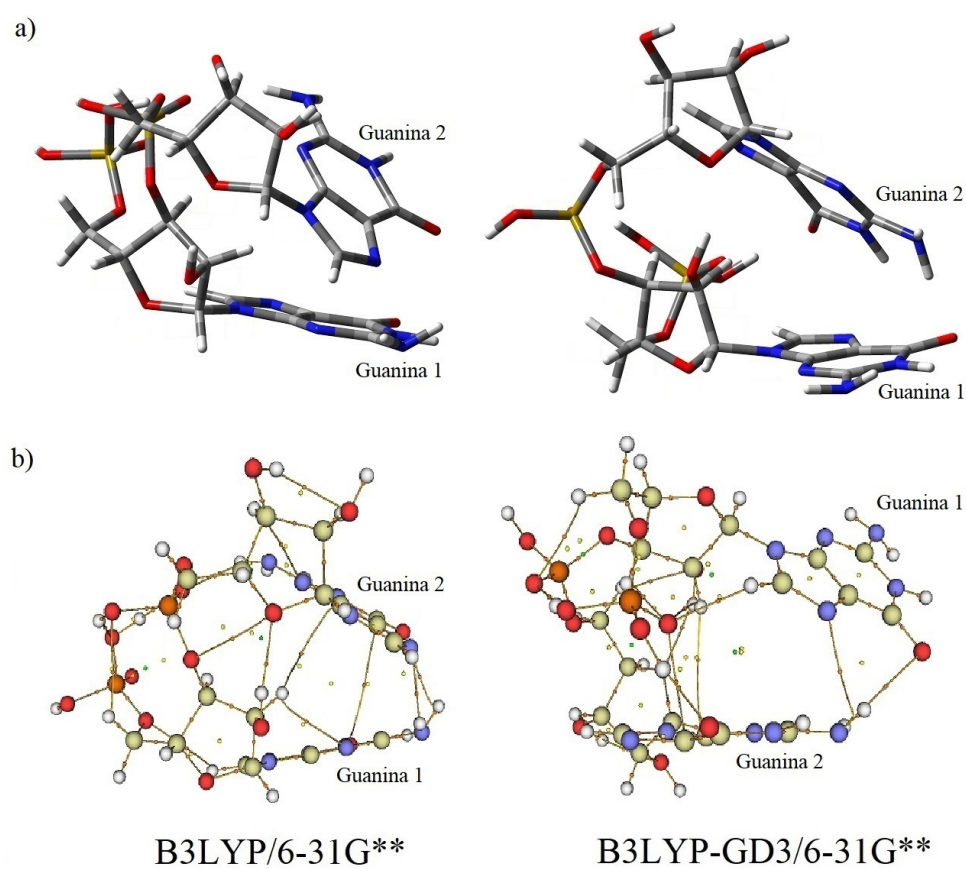


Figura 6.15: Dinucleótido de guanina optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja.

En la figura 6.16 se muestra el dinucleótido de citosina. A diferencia de lo encontrado en los dinucleótidos de purinas (AA y GG), donde sólo se observan cambios entre métodos en la posición de las nucleobases, en el dinucleótido de citosina encontramos también diferencias en la ribosa. En la gráfica molecular (Fig.6.16b) podemos observar que con el método sin el término de dispersión, ambas ribosas mantienen su estructura, al igual que la ribosa enlazada a la citosina 1 con el método con dispersión, sin embargo, la ribosa enlazada a la citosina 2 se rompe y, al igual que en los nucleótidos de pirimidinas, se crea un segundo anillo formado por la nucleobase y parte de la ribosa. Por otro lado, observamos que con el término de dispersión se predice, al igual que con el dinucleótido de adenina, un “cuasi-apilamiento” entre las nucleobases.

En la figura 6.17 observamos el dinucleótido de uracilo, en el que no existen interacciones entre las nucleobases con el método sin dispersión, prediciendo así, un acomodo casi perpendicular entre las nucleobases, lo cual observamos en la gráfica molecular en la figura 6.17b, mientras que con dispersión observamos nuevamente un “cuasi-apilamiento” entre las nucleobases. Así mismo, encontramos con el funcional B3LYP que la ribosa enlazada al uracilo 2 se rompe, sin embargo, ésta no forma un segundo anillo como lo que se obtuvo en el nucleótido de uracilo, mientras que la ribosa del uracilo 1 mantiene su forma de anillo, en cambio, con el funcional B3LYP-GD3 encontramos que la ribosa enlazada al uracilo 2 se rompe y forma un segundo anillo con átomos del uracilo, mientras que la ribosa del uracilo 1 mantiene su forma.

Por último, encontramos diferencias con respecto a los nucleótidos en la transferencia de carga, donde en el nucleótido de citosina la carga migra de la nucleobase hacia la ribosa y el ácido fosfórico, sin embargo, encontramos en 3 citosinas (2 con el funcional B3LYP y la citosina 1 con el funcional B3LYP-GD3) que la migración de carga es en sentido contrario, de la ribosa y el ácido fosfórico hacia la nucleobase, mientras que con el funcional B3LYP-GD3 observamos en la citosina 2 el mismo comportamiento en la transferencia de carga que en el nucleótido; cabe destacar que en la citosina 2 es donde se observa la ruptura de la ribosa y la formación de un segundo anillo, mismo comportamiento encontrado en el nucleótido. De igual forma, en el dinucleótido de uracilo encontramos que con el funcional sin dispersión, a pesar de que la ribosa enlazada al uracilo 2 se rompe, al no formar ésta un anillo con el uracilo, la carga migra hacia el mismo, al igual que en el uracilo 1 de este dinucleótido y el uracilo 1 del dinucleótido optimizado con el funcional B3LYP-GD3, en cambio, en el uracilo 2 de este dinucleótido, la carga migra de la nucleobase hacia la ribosa y el ácido fosfórico, dejando a ésta cargada positivamente (de nuevo hay que señalar que en esta nucleobase se forma un segundo anillo con la ruptura de la ribosa a la que está enlazada).

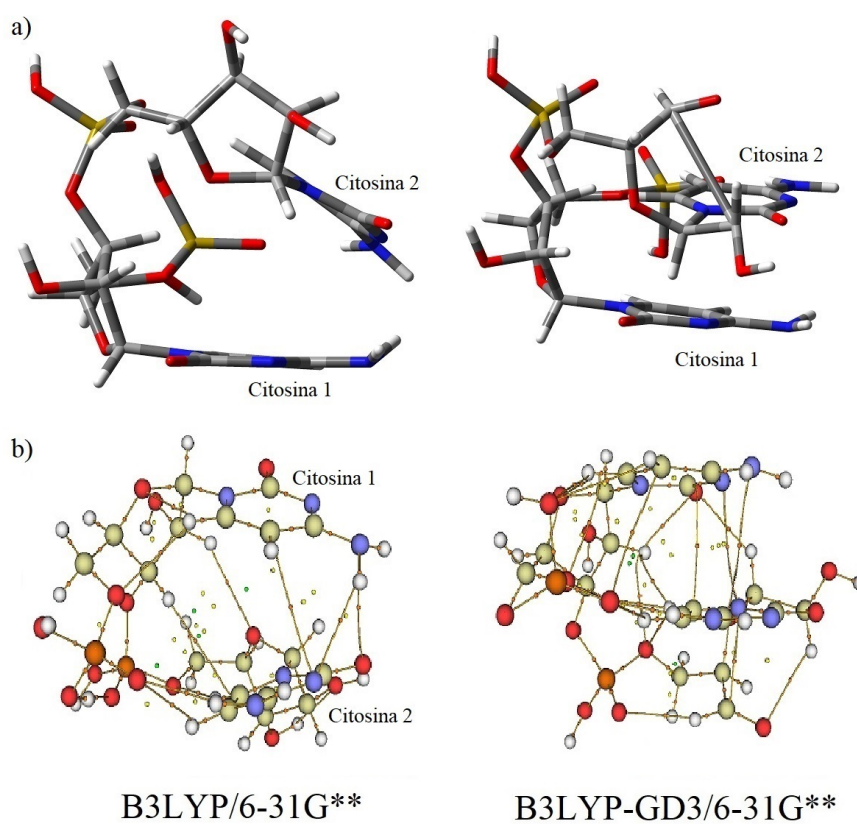


Figura 6.16: Dinucleótido de citosina optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja.

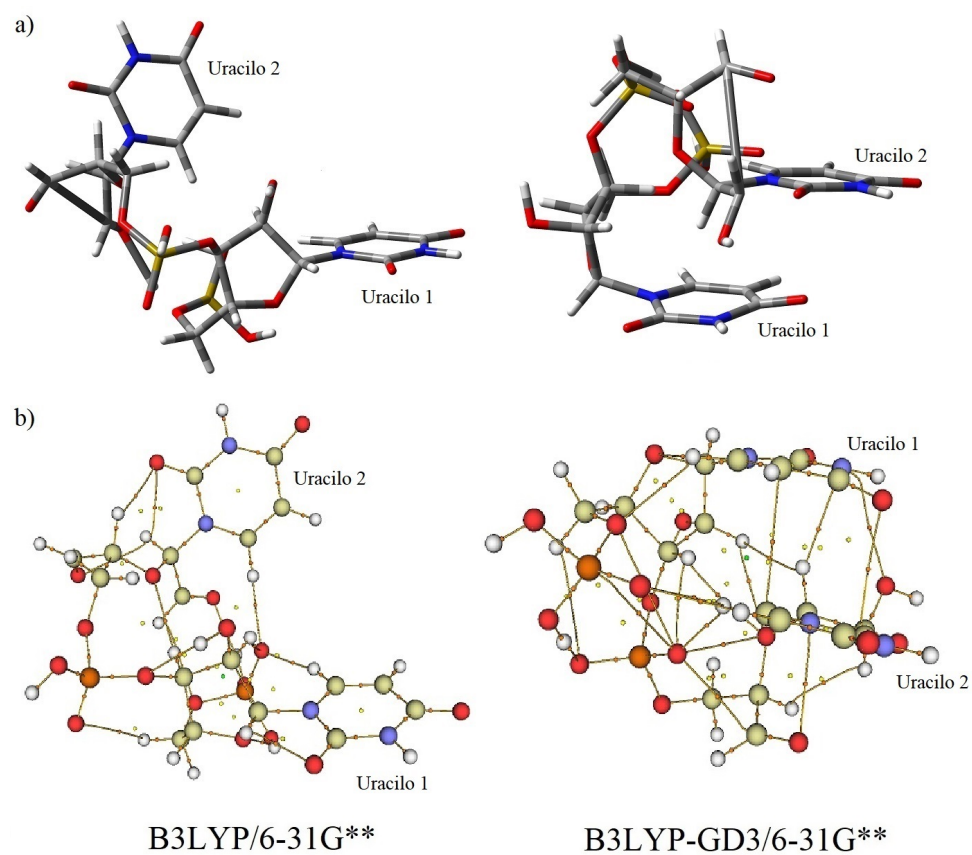


Figura 6.17: Dinucleótido de uracilo optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja.

En la figura 6.18 observamos el dinucleótido formado por una guanina y una citosina, en el que, a diferencia de lo observado en los dinucleótidos anteriores, el único cambio estructural importante entre ambos métodos lo encontramos en la ribosa enlazada a la citosina del dinucleótido optimizado con el funcional B3LYP-GD3, la cual se rompe y forma un segundo anillo con un átomo de la citosina, como podemos ver en la gráfica molecular (Fig.6.18b).

Asimismo, encontramos que no existen grandes cambios en la distribución de carga de este dinucleótido con respecto a la encontrada en los nucleótidos de citosina y guanina, sin embargo, se observan cambios en la distribución de carga en torno a cada átomo de las nucleobases de este dinucleótido con respecto a las nucleobases aisladas con el funcional B3LYP, donde en la guanina se observan, además del nitrógeno enlazado a la ribosa, dos átomos de carbono con una diferencia de carga de 0.117e y 0.095e con respecto a la guanina aislada, mientras que en la citosina encontramos diferencias de carga en 2 nitrógenos, el que está enlazado a la ribosa y el del amino. En cambio, con el funcional B3LYP-GD3 encontramos la misma tendencia que en los anteriores dinucleótidos, siendo sólo los nitrógenos enlazados a las ribosas, así como los que forman un anillo con la ribosa, los que mayor diferencia presentan.

Finalmente, con el funcional B3LYP encontramos que la transferencia de carga en la guanina se da hacia la ribosa y el ácido fosfórico, con lo cual, la nucleobase se carga positivamente, mientras que en la citosina se da en sentido contrario, del ácido fosfórico y la ribosa hacia la nucleobase, sin embargo, se debe señalar que el valor la carga total de la nucleobase es muy pequeño (-0.0096e). Por otro lado, con el funcional B3LYP-GD3 se observa nuevamente el mismo comportamiento encontrado en los dinucleótidos anteriores, la guanina presenta una carga total negativa indicando así, una transferencia de carga hacia la misma, mientras que en la citosina al formar un anillo con la ribosa, la transferencia es en sentido contrario, quedando la citosina cargada positivamente.

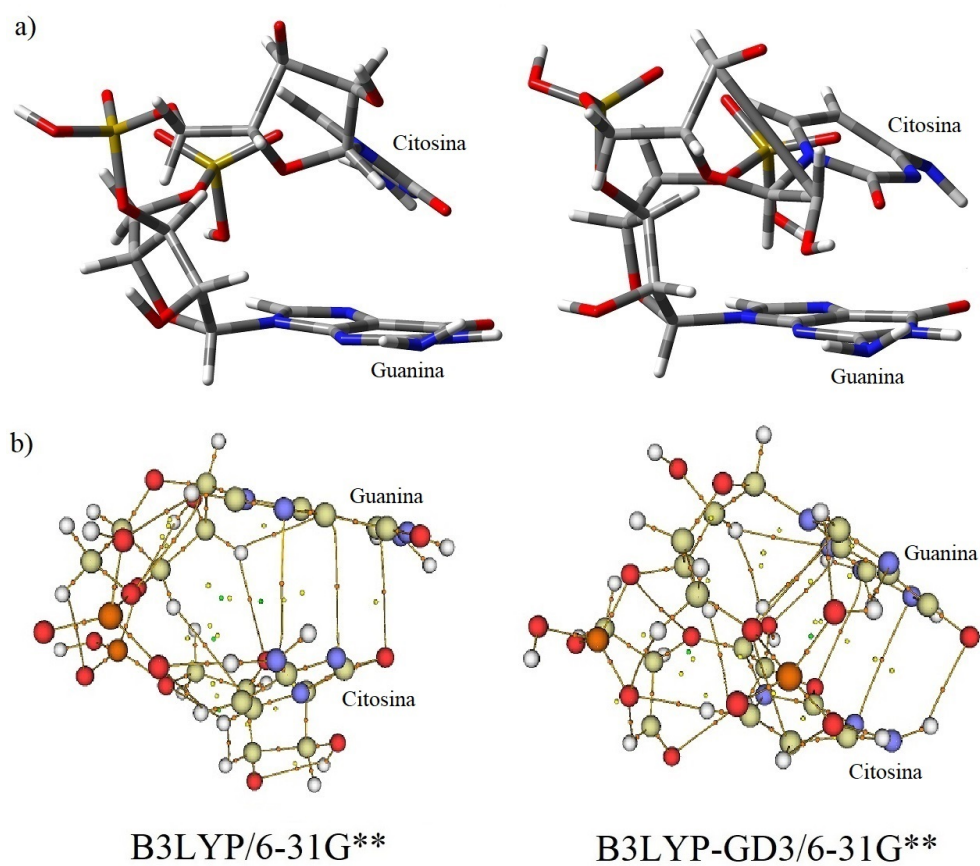


Figura 6.18: Dinucleótido de guanina y citosina optimizado con los métodos B3LYP/6-31G** (columna izquierda) y B3LYP-GD3/6-31G** (columna derecha). Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en café. b) Gráfica molecular. Código de colores: C en amarillo, N en azul, O en rojo, H en blanco, P en naranja.

A diferencia de los nucleótidos, en los dinucleótidos observamos en algunos casos que la ribosa mantiene su estructura, principalmente en las purinas, mientras que en la citosina encontramos la ruptura de la ribosa en una de las dos nucleobases, conservando en la otra su estructura de 5 miembros; en el uracilo las dos ribosa se rompen y en el dinucleótido de guanina y citosina, sólo en la citosina de la molécula optimizada con el método B3LYP-GD3/6-31G** se rompe, mientras que en las demás mantiene su estructura. Además, encontramos que el número de contactos entre las nucleobases es mayor con los métodos que incluyen el término de dispersión. De igual forma, observamos que la distribución de carga en las nucleobases es muy parecida a lo que se obtiene en las nucleobases aisladas. Finalmente, se calcula que la distribución de carga es hacia la nucleobase en los dinucleótidos de dos purinas, mientras que en los de dos pirimidinas, en el nucleótido en donde se presenta la ruptura de la ribosa y la formación de un segundo anillo con la nucleobase, la transferencia de carga es de la nucleobase hacia el resto de la molécula; por otro lado, en el dinucleótido de guanina y citosina encontramos que la transferencia de carga en la guanina es de la nucleobase hacia el resto de la molécula, mientras que en la citosina es en sentido contrario.

Secuencias de 3, 4 y 5 nucleótidos

En la figura 6.19 mostramos las secuencias con 3, 4 y 5 nucleótidos de adenina, donde podemos observar que con el métodos sin dispersión las nucleobases tienden a una configuración que les permite interactuar con la columna de ácidos fosfóricos, así como con las adeninas adyacentes, sin embargo, con dispersión las nucleobases se acomodan de forma cuasiparalela entre ellas, favoreciendo que la columna tome forma helicoidal.

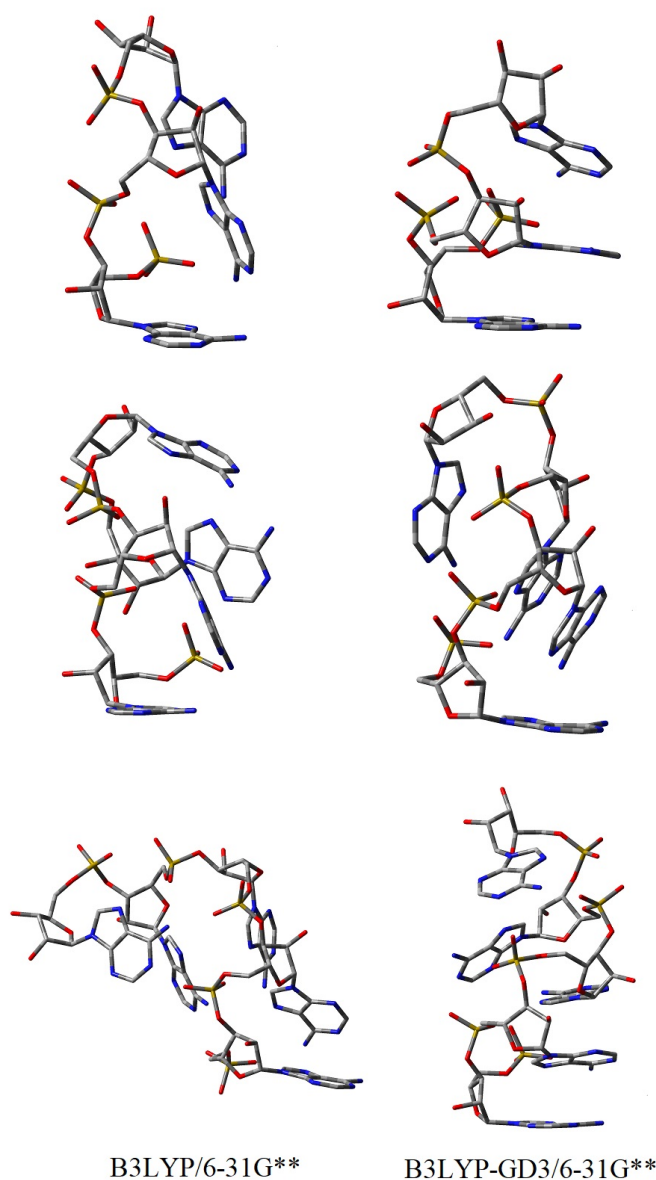


Figura 6.19: Cadenas con 3, 4 y 5 nucleótidos de adenina optimizados con los métodos B3LYP/6-31G** y B3LYP-GD3/6-31G**. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, P en dorado.

Un diferencia importante en la estructura con respecto a lo observado en la figura 6.19 la encontramos en la secuencia de 5 adeninas optimizada con el método PBE-GD3/6-31G** (Fig.6.20), donde la columna no toma una forma helicoidal como en las demás estructuras optimizadas con el término con dispersión.

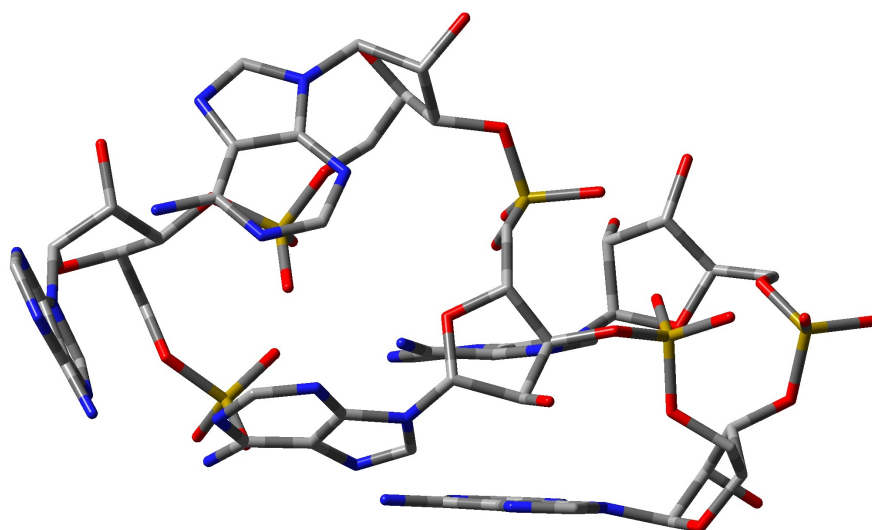


Figura 6.20: Secuencia de 5 adeninas optimizada con el método PBE-GD3/6-31G**. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, P en dorado.

Por otro lado, mediante la ecuación 6.3 calculamos la energía de enlace de una secuencia de 5 adeninas, otra de 5 guaninas y las comparamos con otras dos secuencias (CUCCA y CUACG) propuestas en la referencia [4]. En la tabla 6.11, presentamos las energías correspondientes calculadas con los funcionales B3LYP, B3LYP-GD3, PBE0, PBE0-GD3, PBE y PBE-GD3 y como podemos ver, en todos los casos la energía de enlace en las cadenas ricas en purinas es mayor, lo que señala una mayor estabilidad en éstas, lo que podría indicar el por qué de la tendencia evolutiva sugerida en la referencia [4].

Tabla 6.11: Energía de enlace de las cadenas AAAAA, GGGGG, CUCCA y CUACG.

Cadena	D[eV]					
	B3LYP	B3LYP-GD3	PBE0	PBE0-GD3	PBE ¹	PBE-GD3
AAAAA	-887.738	-896.654	-910.481	-916.350	-	-892.450
GGGGG	-911.983	-922.532	-935.201	-942.598	-	-
CUCCA	-811.978	-820.123	-830.894	-837.546	-	-826.841
CUACG	-834.109	-843.105	-853.823	-860.692	-	-848.815

¹ Los espacios en blanco son debido a que las cadenas no se optimizaron con ese método.

Resumiendo, después de las optimizaciones de las cadenas AAAAA, GGGGG, CUCCA y CUACG, se calcula que la energía de enlace es mayor en las cadenas ricas en purinas. Cabe señalar que con los métodos que incluyen funcionales GGA no logramos una convergencia en la mayoría de las optimizaciones que intentamos, obteniendo nuevamente que el método que incluye el funcional B3LYP es más eficiente. Por otro lado, la diferencia más grande entre las estructuras calculadas con los diferentes métodos la obtenemos sólo cuando se incluye el término de dispersión de Grimme, encontrando con estos últimos que las optimizaciones conducen a un “cuasi-apilamiento” en las nucleobases, favoreciendo una columna en forma helicoidal.

6.4. Interacción de los complejos de oro $(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$ con las nucleobases y secuencias de nucleótidos

Interacción con nucleobases

En la figura 6.21 mostramos la forma en la cual iniciamos la interacción entre el complejo $(\text{CH}_3\text{-SAu})_2$ y la adenina, colocando los átomos de oro (cargados positivamente) a una distancia próxima a 2.1 Å (Fig.6.21) respecto a los átomos de nitrógeno del grupo amino (NH_2) en la adenina (cargados negativamente), tomando en cuenta que en la literatura [44] los autores obtienen, usando el método $(6\text{-}31\text{+G}^{**}, \text{LANL2DZ})/\text{B3LYP}$, una distancia de equilibrio de 2.149 Å para la interacción entre un átomo de Au y un átomo de N. En la guanina (Fig.6.23) y citosina (Fig.6.25) también acercamos los átomos de oro al grupo amino de las nucleobases, mientras que en el uracilo (Fig.6.27) iniciamos la interacción con los átomos de oro cerca de un nitrógeno y un oxígeno, y por último, en la timina (Fig.6.29) los átomos de oro los acercamos al carbono del grupo metilo (CH_3) y el oxígeno más cercano a éste.

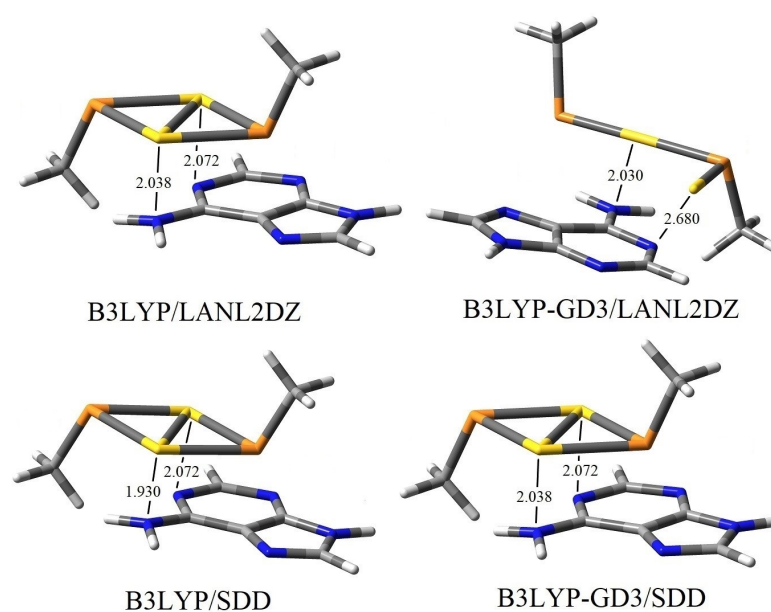


Figura 6.21: Configuración de la molécula adenina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.22 se muestra la gráfica molecular de la interacción posterior a la optimización, donde tenemos los puntos críticos de Bader, así como las interacciones que existen entre el complejo y la adenina. Nótese la diferencia en la configuración estructural del complejo de oro en función de la base empleada para los átomos de oro, obteniendo con la base LANL2DZ que el complejo cíclico después de la optimización presenta una estructura en forma de L, mientras que con la base SDD, el complejo mantiene su forma cíclica. En la tabla 6.12 podemos ver las distancias geométricas entre los átomos que interactúan en la nucleobase y el complejo, además de las correspondientes longitudes de las trayectorias de enlace, así como la diferencia entre ambas distancias. También mostramos la distribución de carga en torno de cada átomo que interactúa, así como la carga total en el complejo de oro para determinar la dirección de la transferencia de carga, en caso de haberla. Por último, se muestra la energía de interacción que es la diferencia de energías entre las moléculas interactuando y ambas moléculas aisladas. En general podemos afirmar que con la base LANL2DZ se calcula un menor número de contactos, pero la distancia geométrica de equilibrio Au...N (Tabla.6.12) se predice significativamente más corta (poco más de un Ångstrom) comparada con la predicha usando la base SDD, aunque en muy buen acuerdo con la reportada en referencia [44].

Por otro lado, no existen grandes diferencias entre las distancias geométricas y las longitudes de las trayectorias de enlace, siendo con el método B3LYP/LANL2DZ en el contacto entre el carbono y el azufre, donde tenemos la mayor diferencia (0.008Å), lo que indica un contacto más estresado que el resto. Nótese que la interacción Au...N se predice altamente polarizada, con una diferencia de carga promedio entre los átomos de un electrón. De hecho, en general se observa que la carga total del complejo de oro es negativa, lo cual es compatible con los resultados obtenidos para los potenciales químicos, donde se predice que las nucleobases son donadoras de electrones, teniendo así, una transferencia de carga de la nucleobase hacia el complejo, la cual depende de la base, ya que al usar la base SDD para los átomos de oro, la transferencia de carga es sólo del 22% sin dispersión y del 41% con dispersión, comparada con las obtenidas usando LANL2DZ.

Finalmente, la intensidad de la interacción entre el complejo y la nucleobase varía en gran medida considerando tanto la forma del complejo como la base y la corrección de dispersión al funcional, ya que cuando se toma en cuenta esta última aproximación, se predice una mayor energía de interacción (ver tabla 6.12), mientras que el complejo en forma de L calculado usando LANL2DZ tiene mejor acoplamiento con la base, puesto que la energía de interacción se estima en -2.122eV (48.9 kcal/mol) usando el método B3LYP-GD3/LANL2DZ, en cambio, con B3LYP/SDD no se predice una interacción estable ya que la energía de interacción es positiva.

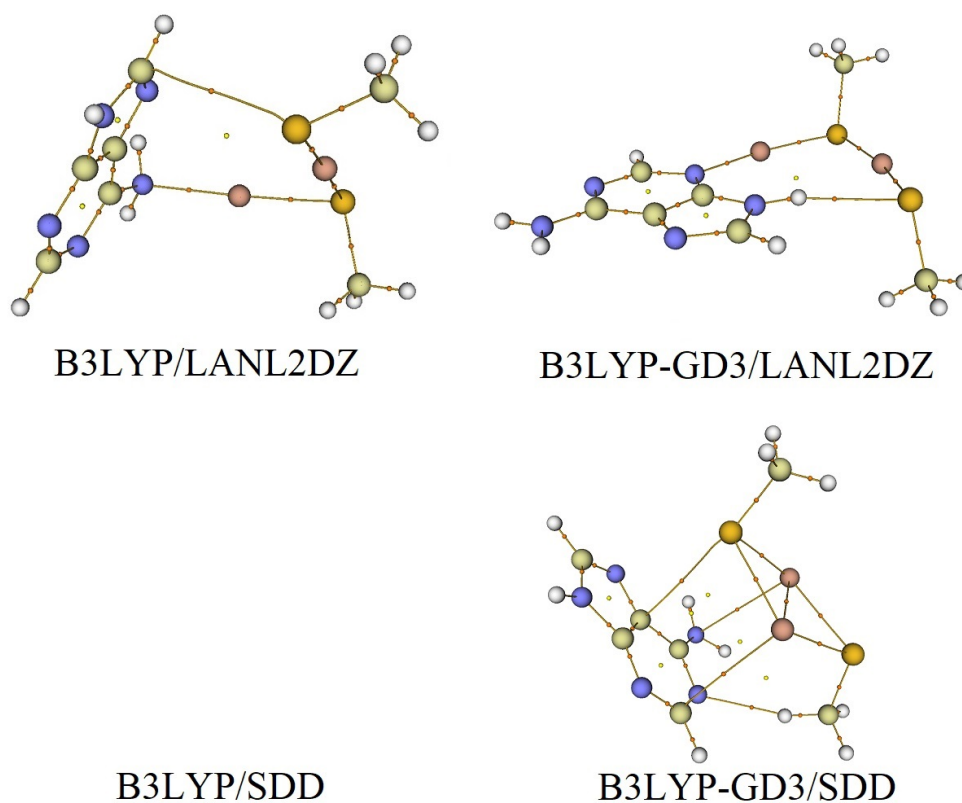


Figura 6.22: Interacción del complejo de oro con la adenina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.12: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para adenina-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$		$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	Au-N	2.203	2.203	0.000	Au:0.312	N:-0.904	-0.192	-1.526
	S-C	3.571	3.563	0.008	S:-0.349	C:0.266		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	S-H	2.443	2.442	0.001	S:-0.331	H:0.469	-0.182	-2.122
	Au-N	2.100	2.100	0.000	Au:0.306	N:-0.611		
B3LYP/SDD	-	-	-	-	-	-	-	0.080
B3LYP-GD3/SDD	S-C	3.399	3.396	0.003	S:-0.246	C:-0.491	-0.075	-0.460
	Au-N	3.343	3.342	0.001	Au:0.226	N:-0.817		
	Au-C	3.247	3.244	0.003	Au:0.269	C:0.244		
	H-N	2.290	2.289	0.001	H:0.265	N:-0.568		

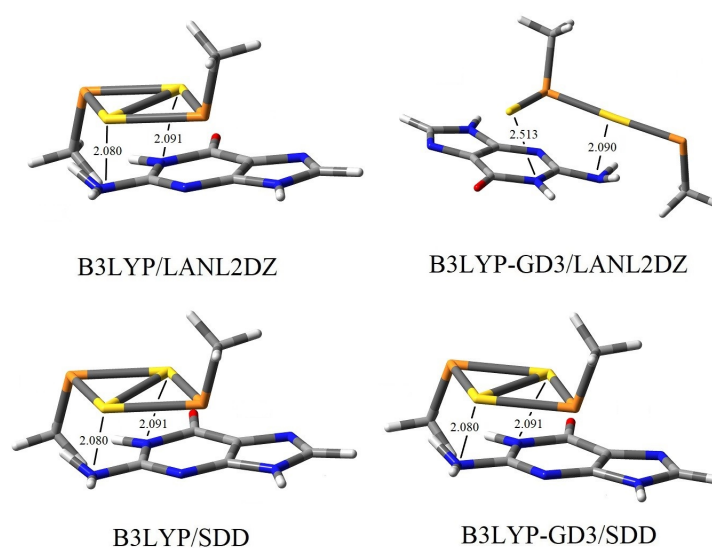


Figura 6.23: Configuración de la molécula guanina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.24 mostramos la gráfica molecular de la interacción posterior a la optimización entre el complejo y la guanina. A diferencia de lo encontrado en la adenina, en la guanina observamos con la base SDD sin dispersión que el complejo de oro sufre un reacomodo en su estructura, siendo ésta ahora en forma de L, sin embargo, con el método B3LYP-GD3/SDD el complejo mantiene su forma cíclica. Además, con los funcionales sin dispersión los grupos metilos (CH_3) cambian de configuración pasando de *cis*, que es como empezamos la optimización, a *trans*. También podemos observar que en los 3 métodos en los cuales el complejo se optimiza en forma de L, el número de contactos es menor que aquel en el cual el complejo es cíclico, sin embargo, ahora no se predicen contactos entre el oro y nitrógeno como sucedía con la adenina, sino que los contactos de los átomos de oro se establecen sólo con hidrógeno, oro y carbono.

En la Tabla 6.13 podemos ver la diferencia entre la distancia geométrica y la longitud de la trayectoria de enlace de interacción, y algo a destacar es que las optimizaciones donde aparece un contacto $\text{Au}\cdots\text{H}$, éste presenta un diferencia de hasta 0.017\AA , mientras que en los demás contactos no se calculan grandes diferencias. Por otro lado, al igual que en la adenina, en la interacción con la guanina la energía de interacción es menor (-0.507eV u 11.7kcal/mol) en los complejos que se optimizan de forma cíclica (-2.85eV o 52.7kcal/mol usando B3LYP-GD3/SDD).

Al igual que en la optimización de la adenina con el complejo, en la guanina encontramos que la transferencia de carga es hacia el complejo de oro, obteniendo nuevamente que en las optimizaciones que conducen a un complejo en forma de L, la magnitud de la carga transferida es mayor que aquella en la cual el complejo de oro mantiene su forma cíclica. Finalmente, tanto la interacción $\text{Au}\cdots\text{O}$ como la $\text{S}\cdots\text{H}$ están polarizados, con una diferencia de un electrón entre los átomos correspondientes aproximadamente en el primer caso y

0.7e en el segundo.

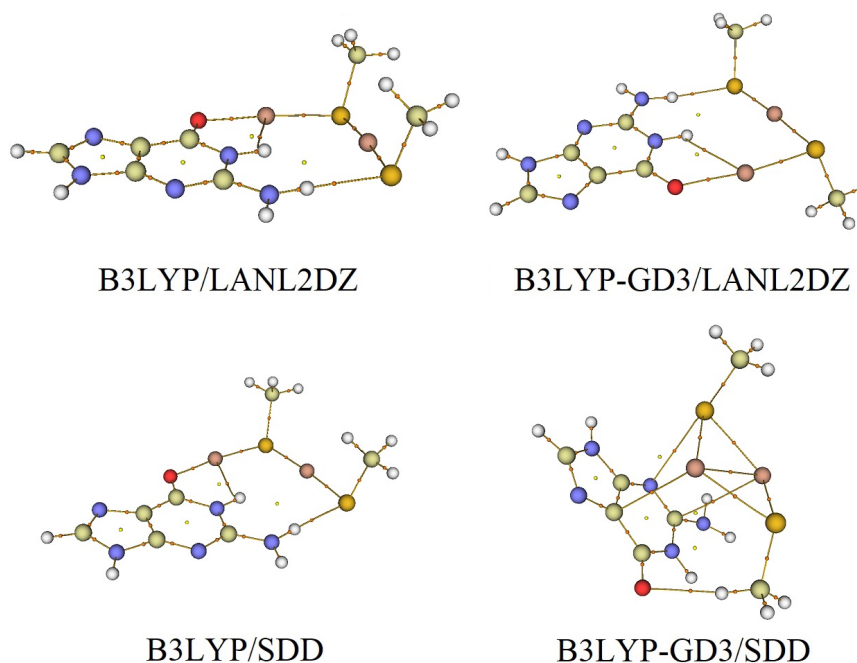


Figura 6.24: Interacción del complejo de oro con la guanina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.13: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para guanina-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$	$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	Au-O	2.121	2.119	0.002	Au:0.329 O:-0.658	-0.145	-2.181
	Au-H	2.683	2.666	0.017	Au:0.329 H:0.456		
	S-H	2.322	2.322	0.000	S:-0.330 H:0.435		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	Au-O	2.122	2.121	0.001	Au:0.332 O:-0.658	-0.136	-2.018
	Au-H	2.649	2.637	0.012	Au:0.332 H:0.454		
	S-H	2.271	2.271	0.000	S:-0.323 H:0.431		
B3LYP/SDD	Au-O	2.113	2.112	0.001	Au:0.303 O:-0.655	-0.150	-2.285
	Au-H	2.654	2.642	0.012	Au:0.303 H:0.453		
	S-H	2.323	2.323	0.000	S:-0.313 H:0.436		
B3LYP-GD3/SDD	S-N	3.366	3.366	0.000	S:-0.249 N:-0.571	-0.070	-0.507
	Au-C	3.163	3.160	0.003	Au:0.315 C:-0.063		
	Au-C	3.426	3.424	0.002	Au:0.190 C:0.644		
	H-O	2.224	2.224	0.000	H:0.260 O:-0.611		

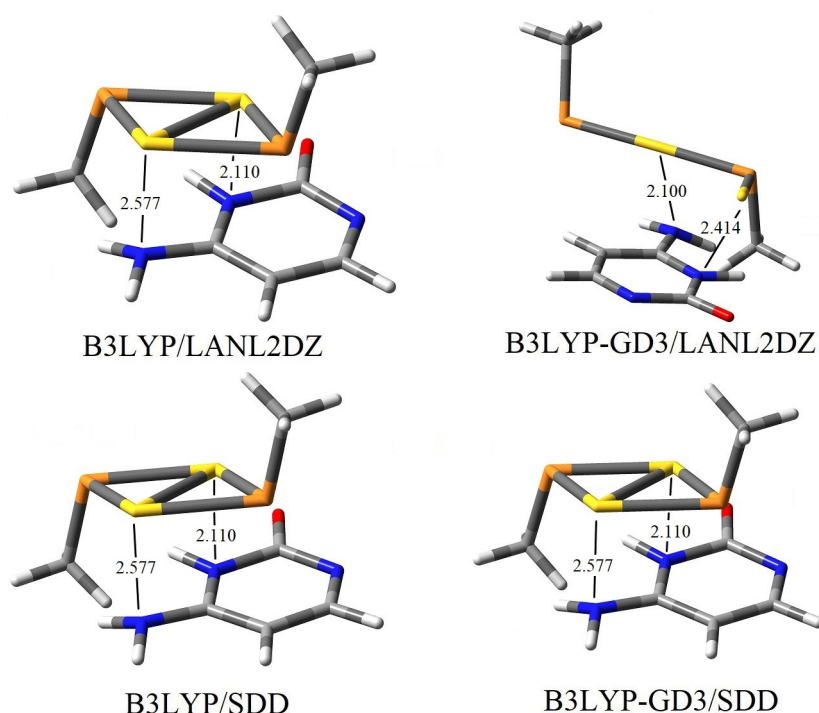


Figura 6.25: Configuración de la molécula citosina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

A diferencia de las nucleobases anteriores, donde algunos complejos se optimizan en forma cíclica, en la citosina observamos que todos los complejos se optimizan a una configuración en forma de L (Fig. 6.26). También encontramos que con el método B3LYP-GD3/LANL2DZ el complejo se optimiza a una configuración *cis*, además de que el número de contactos con este método es menor que con todos los demás, siendo estos Au \cdots O y S \cdots H, mientras que con el resto sólo se predicen contactos entre los átomos de oro del complejo y un nitrógeno e hidrógeno de la nucleobase. Nuevamente, las interacciones Au \cdots N y Au \cdots O se muestran polarizadas con una diferencia de un electrón entre los átomos que intervienen en la interacción.

Al igual que en la guanina, en la citosina encontramos que en las optimizaciones donde existen contactos entre el oro y el hidrógeno, estos presentan una diferencia importante (hasta 0.025Å) entre las distancias geométricas y de trayectorias de enlace (Tabla 6.14). Sin embargo, se predicen dos contactos Au-H en cada una de las optimizaciones de estos complejos, en uno de los cuales, ambas distancias son iguales. Una diferencia importante con las purinas, es que la citosina es aceptora de electrones, ya que la transferencia de carga con los 4 métodos empleados se da hacia la nucleobase y no hacia el complejo (Tabla 6.14). Al no tener complejos cíclicos después de cada optimización, la energía de interacción con los 4 métodos se predicen todas por arriba de 2.0eV (desde -2.008 hasta -2.732eV o entre 46-63 kcal/mol), al igual que lo encontrado en la optimizaciones con las purinas, donde el complejo de oro se optimiza en forma de L.

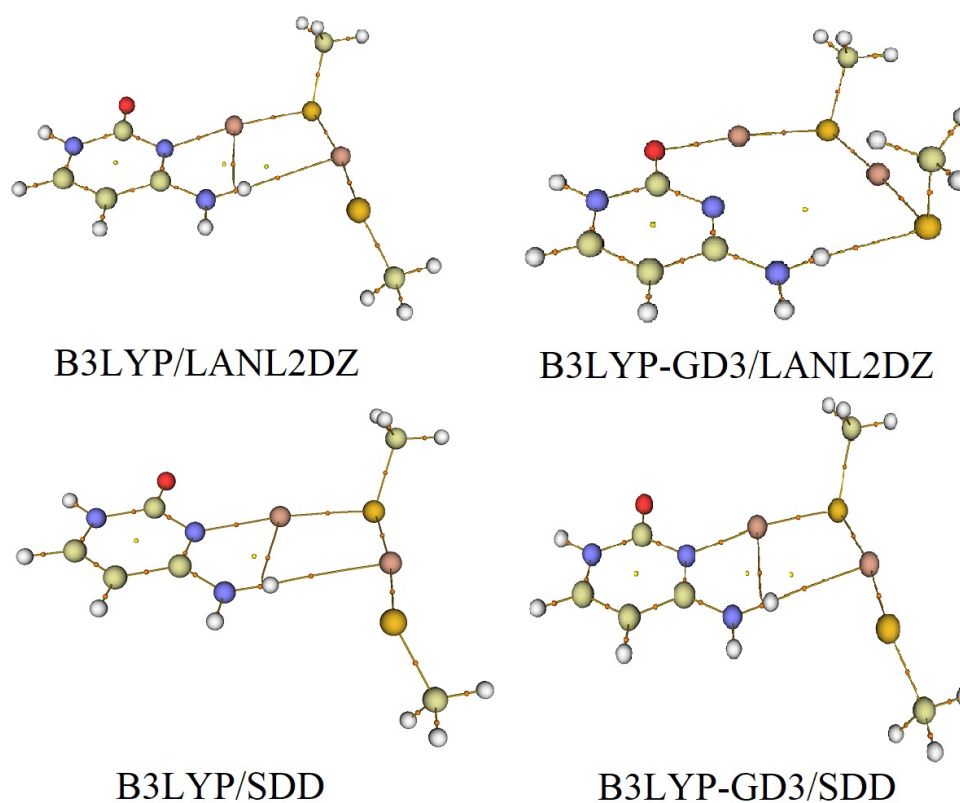


Figura 6.26: Interacción del complejo de oro con la citosina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.14: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para citosina-complejo de oro.

Método		d [Å]	d_b [Å]	Δd [Å]	Q [e]	Q_{com} [e]	E_{int} [eV]
B3LYP/LANL2DZ	Au-N	2.128	2.128	0.000	Au:0.310 O:-0.675	0.238	-2.341
	Au-H	2.721	2.696	0.025	Au:0.310 H:0.454		
	Au-H	2.780	2.780	0.000	Au:0.118 H:0.454		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	Au-O	2.161	2.160	0.001	Au:0.346 O:-0.690	0.304	-2.008
	S-H	2.289	2.289	0.000	S:-0.338 H:0.448		
B3LYP/SDD	Au-N	2.124	2.124	0.000	Au:0.287 N:-0.669	0.236	-2.437
	Au-H	2.681	2.665	0.016	Au:0.287 H:0.451		
	Au-H	2.765	2.763	0.002	Au:0.086 H:0.451		
B3LYP-GD3/SDD	Au-N	2.126	2.125	0.001	Au:0.291 N:-0.670	0.239	-2.732
	Au-H	2.690	2.673	0.017	Au:0.291 H:0.449		
	Au-H	2.715	2.715	0.000	Au:0.091 H:0.491		

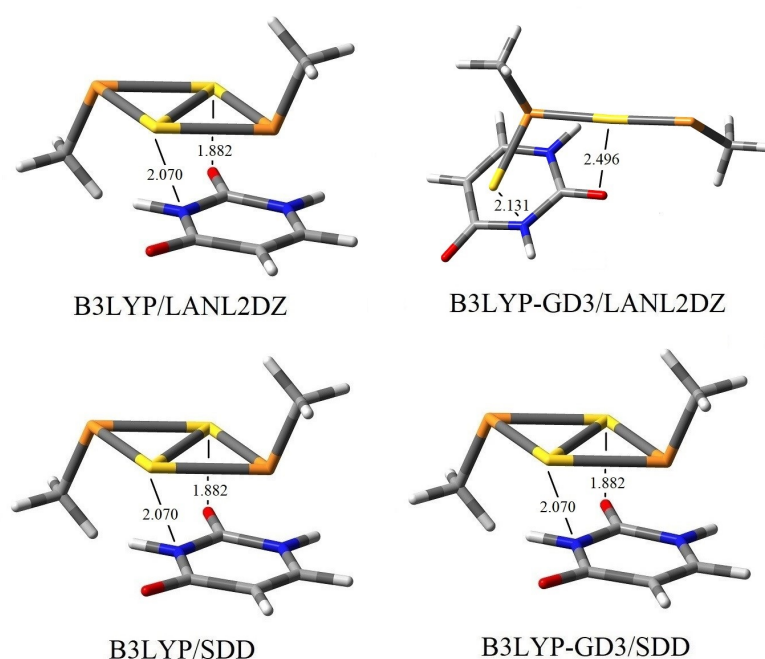


Figura 6.27: Configuración de la molécula uracilo-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.28 mostramos la gráfica molecular de la interacción entre el uracilo y el complejo. Con el método B3LYP/SDD no se pudo obtener una interacción estable, ya que algunas frecuencias calculadas resultaron imaginarias. En los 3 métodos restantes, observamos que el complejo de oro no sufre un reacomodo en su configuración inicial, como en las nucleobases anteriores. Nuevamente, en las optimizaciones donde el complejo mantiene su forma cíclica, el número de contactos es mayor que con el método en el cual el complejo mantiene la configuración en forma de L, teniendo hasta 6 contactos con el método B3LYP-GD3/SDD, sin embargo, la intensidad de la interacción con las bases anteriores se predice menor (desde -0.122 hasta -0.512eV o entre $3\text{-}12$ Kcal/mol) que con el complejo en forma de L (-1.335eV o 31kcal/mol).

A diferencia de lo obtenido en la guanina y citosina, donde sólo el contacto $\text{Au}\cdots\text{H}$ se predice muy estresado, en el uracilo encontramos 3 contactos más estresados que los demás presentes en esta optimización ($\text{Au}\cdots\text{O}$ con el método B3LYP/LANL2DZ y $\text{H}\cdots\text{H}$ y $\text{Au}\cdots\text{C}$ con el método B3LYP-GD3/SDD), como se puede observar en la tabla 6.15. Como en los casos anteriores, las interacciones $\text{Au}\cdots\text{O}$ y $\text{Au}\cdots\text{N}$ se muestran igualmente polarizadas, como es el caso de $\text{S}\cdots\text{H}$, aunque con menor polarización. Al igual que en las purinas, se predice que la transferencia de carga es hacia el complejo de oro, siendo mayor esta transferencia con el complejo optimizado en forma de L, sin embargo, se calcula que esta transferencia es muy pequeña, siendo apenas del 9% la carga de e, a diferencia de las purinas, donde la transferencia alcanza el 20% en la adenina y el 15% en la guanina.

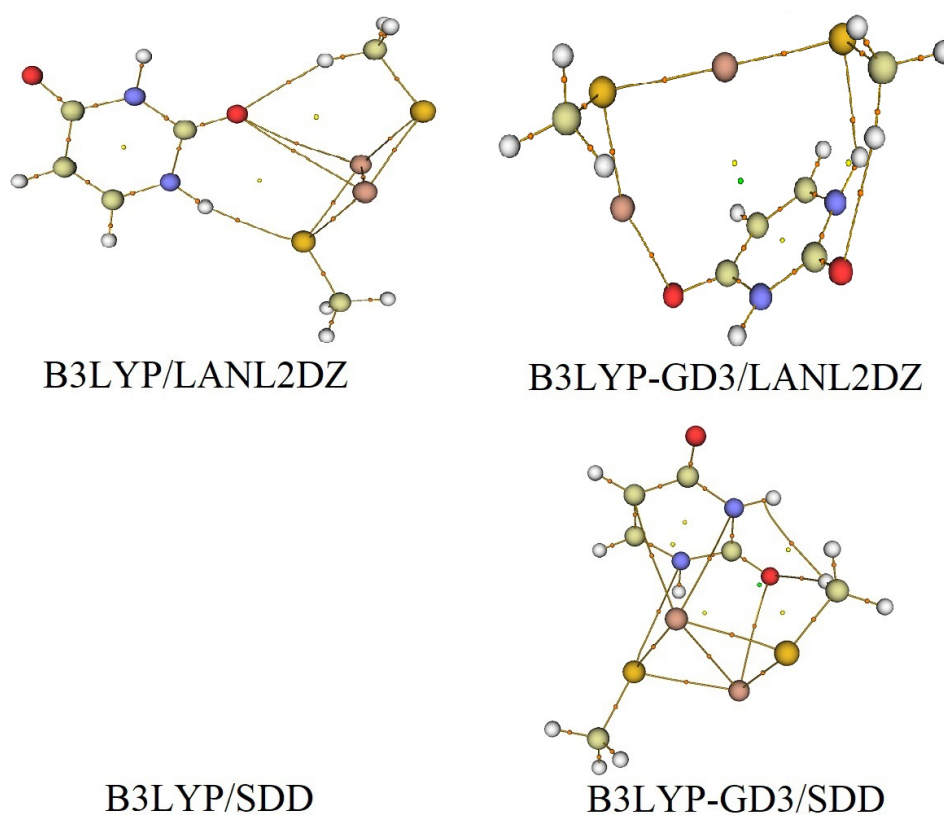


Figura 6.28: Interacción del complejo de oro con el uracilo de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.15: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para uracilo-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$		$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	S-H	2.426	2.424	0.002	S:-0.337	H:0.462	-0.013	-0.122
	H-O	2.330	2.330	0.000	H:0.271	O:-0.651		
	Au-O	3.579	3.551	0.028	Au:0.316	O:-0.651		
	Au-O	3.493	3.483	0.010	Au:0.306	O:-0.651		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	Au-O	2.256	2.255	0.001	Au:0.359	O:-0.678	-0.089	-1.335
	S-H	2.308	2.307	0.001	S:-0.337	H:0.464		
	H-O	2.482	2.480	0.002	H:0.250	O:-0.600		
B3LYP/SDD	-	-	-	-	-	-	-	-
B3LYP-GD3/SDD	H-O	2.371	2.370	0.001	H:0.254	O:-0.635	-0.053	-0.512
	H-H	2.354	2.315	0.039	H:0.254	H:0.455		
	Au-O	3.240	3.238	0.002	Au:0.281	O:-0.635		
	Au-N	3.493	3.492	0.001	Au:0.267	N:-0.680		
	Au-C	3.653	3.640	0.013	Au:0.267	C:-0.403		
	S-N	3.246	3.245	0.001	S:-0.288	N:-0.633		

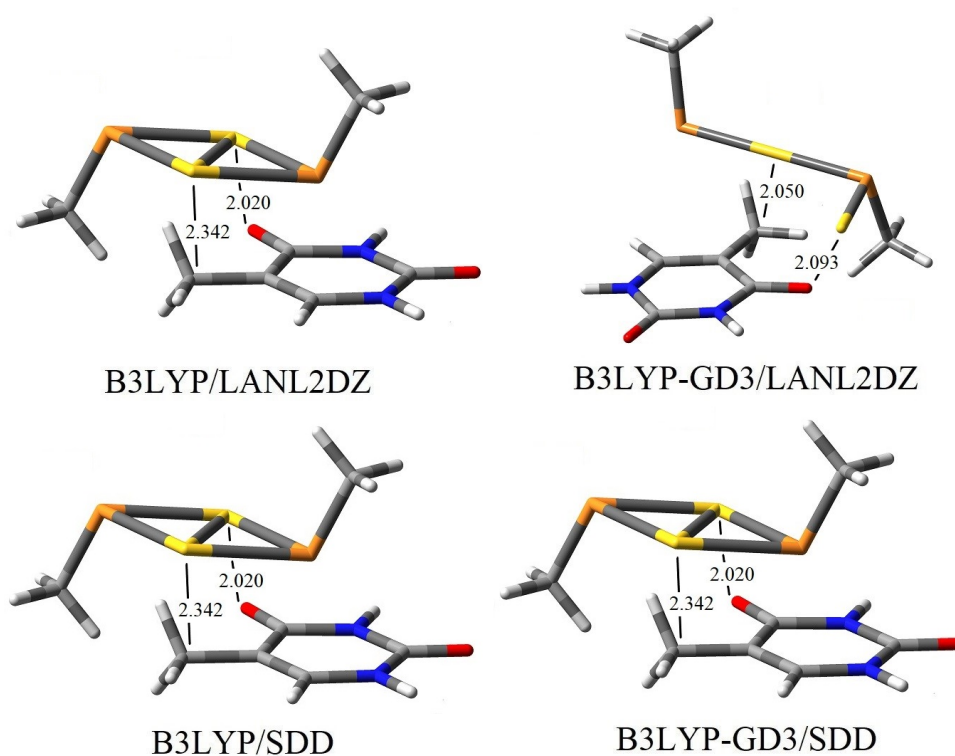


Figura 6.29: Configuración de la molécula timina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

Por último, en la figura 6.30 observamos la gráfica molecular de la timina con el complejo de oro. Al igual que en la citosina, en la timina se obtiene que todos los complejos de oro se optimizan a una estructura en forma de L. Asimismo, las interacciones $\text{Au}\cdots\text{O}$ y $\text{Au}\cdots\text{C}$ se muestran polarizadas, con una diferencia de un electrón, mientras que en las interacciones $\text{S}\cdots\text{H}$ e $\text{H}\cdots\text{O}$ se encuentra una diferencia de $0.75e$ como podemos ver en la tabla 6.16.

Al igual que con el uracilo, en la timina existen varios contactos estresados, además del contacto $\text{Au}\cdots\text{H}$, alcanzando una diferencia de distancias de hasta 0.046\AA en el contacto $\text{Au}\cdots\text{H}$ con el método B3LYP/SDD. De igual forma, la transferencia de carga es hacia el complejo de oro. También notamos que la energía de interacción en la timina con los 4 métodos se predice mayor que en las optimizaciones que conducen a un complejo cíclico (desde -1.354 hasta -1.938eV o entre 31 - 45 kcal/mol), como lo obtenido con la citosina.

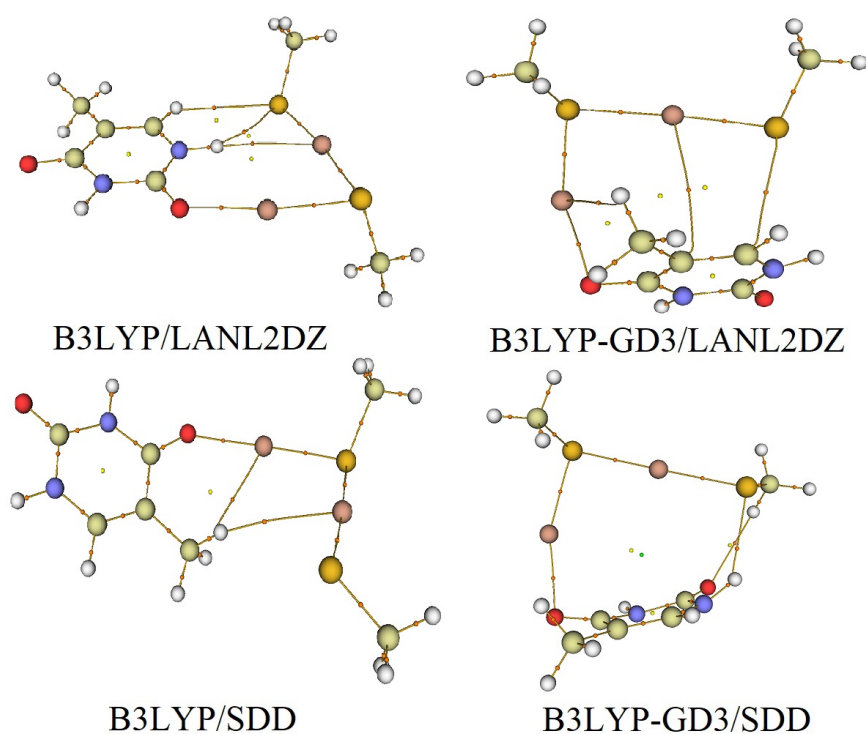


Figura 6.30: Interacción del complejo de oro con la timina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.16: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para timina-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$	$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	Au-O	2.155	2.153	0.002	Au:0.332 O:-0.683	-0.155	-1.798
	Au-H	2.863	2.857	0.006	Au:0.122 H:0.472		
	S-H	2.887	2.864	0.023	S:-0.335 H:0.472		
	S-H	3.017	3.011	0.006	S:-0.335 H:0.276		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	Au-O	2.200	2.199	0.001	Au:0.357 O:-0.689	-0.153	-1.354
	Au-H	2.980	2.967	0.013	Au:0.357 H:0.256		
	Au-C	3.859	3.826	0.033	Au:0.147 C:-0.187		
	S-C	3.255	3.232	0.023	S:-0.363 C:0.089		
B3LYP/SDD	Au-O	2.151	2.149	0.002	Au:0.312 O:-0.658	-0.165	-1.532
	Au-H	2.969	2.922	0.046	Au:0.312 H:0.279		
	Au-H	3.175	3.163	0.012	Au:0.090 H:0.279		
B3LYP-GD3/SDD	H-O	2.557	2.555	0.002	H:0.249 O:-0.603	-0.111	-1.938
	S-H	2.386	2.384	0.002	S:-0.327 H:0.467		
	Au-O	2.223	2.223	0.000	Au:0.329 O:-0.685		

En general, con los métodos en los cuales el complejo de oro se optimiza de forma cíclica, el número de contactos es mayor que aquellos en los cuales la optimización conduce a un complejo en forma de L, sin embargo, la energía de interacción es mayor en estos (entre 8 y 24 kcal/mol por cada contacto) que en los complejos de forma cíclica (entre 1 y 5 kcal/mol por cada contacto), lo que nos indica interacciones más fuertes con los complejos en forma de L. Por otro lado, encontramos que la transferencia de carga en todos los casos se da hacia el complejo de oro, salvo en la interacción con la citosina, en la cual se predice que la transferencia es hacia la nucleobase, es decir, esta nucleobase no cumple con la hipótesis sobre su carácter donador.

Interacción con 1 nucleótido

En los nucleótidos acercamos el complejo de oro a los átomos de menor carga en el LUMO de cada nucleótido (Figs. 6.9, 6.10, 6.11, 6.12 y 6.13).

En la figura 6.31 se muestra cómo iniciamos la interacción entre el complejo de oro y el nucleótido de adenina. Con los métodos sin dispersión acercamos el complejo a la nucleobase, mientras que con los métodos con dispersión, se acercó el complejo a los átomos de oxígenos que conforman la ribosa del nucleótido, al igual que en la guanina, como podemos ver en la figura 6.33. Por otro lado, en las figuras 6.35, 6.37 y 6.39 se aprecia que en todos los métodos utilizados, aproximamos los átomos de oro del mismo modo que hicimos con las nucleobases aisladas.

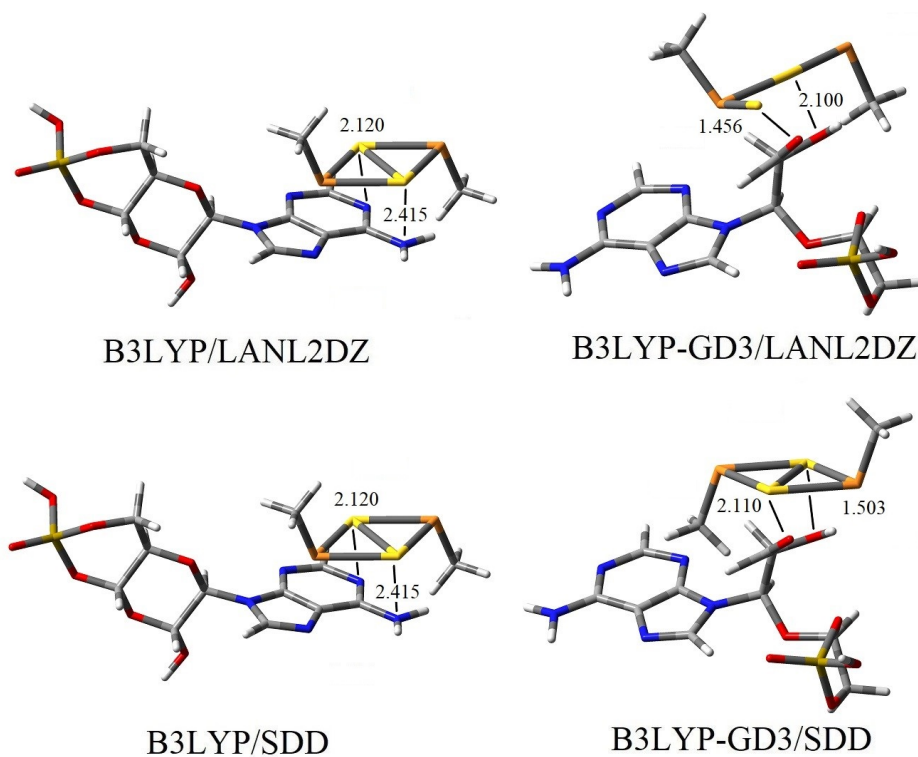


Figura 6.31: Configuración de la molécula nucleótido de adenina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.32 mostramos la gráfica molecular de la interacción entre el nucleótido de adenina y el complejo de oro, observando que en los 4 métodos usados, el complejo de oro se optimiza a una estructura en forma de L, siendo el método B3LYP-GD3/LANL2DZ el que presenta un número de contactos mayor (8) con respecto a los otros 3, como podemos ver en la tabla 6.17, sin embargo, con este método se predice que la energía de interacción es menor (0.264eV o 6 kcal/mol), mientras que en los otros 3 métodos se obtuvieron energías de interacción de entre -1.542 y -1.794eV o 36-41 kcal/mol. También, encontramos 2 contactos muy estresados: H···H con el método B3LYP-GD3/LANL2DZ y Au···H con el método B3LYP/SDD. Por otro lado, tenemos dos contactos más estresados que presentan una diferencia grande entre la distancia geométrica y de trayectoria de enlace entre los átomos que interaccionan, 0.053Å en el contacto H···H con el método B3LYP-GD3/LANL2DZ y 0.043Å en el contacto Au···H con el método B3LYP/SDD.

Asimismo, notamos que las interacciones Au···O, H···O, Au···N e H···N están altamente polarizadas, con una diferencia promedio de entre 0.8 y un electrón en la carga de los átomos que intervienen en la interacción. En general, se observa que la transferencia de carga es hacia el complejo de oro, sin embargo, con el método B3LYP-GD3/LANL2DZ la transferencia de carga es muy pequeña (6% de la carga de e).

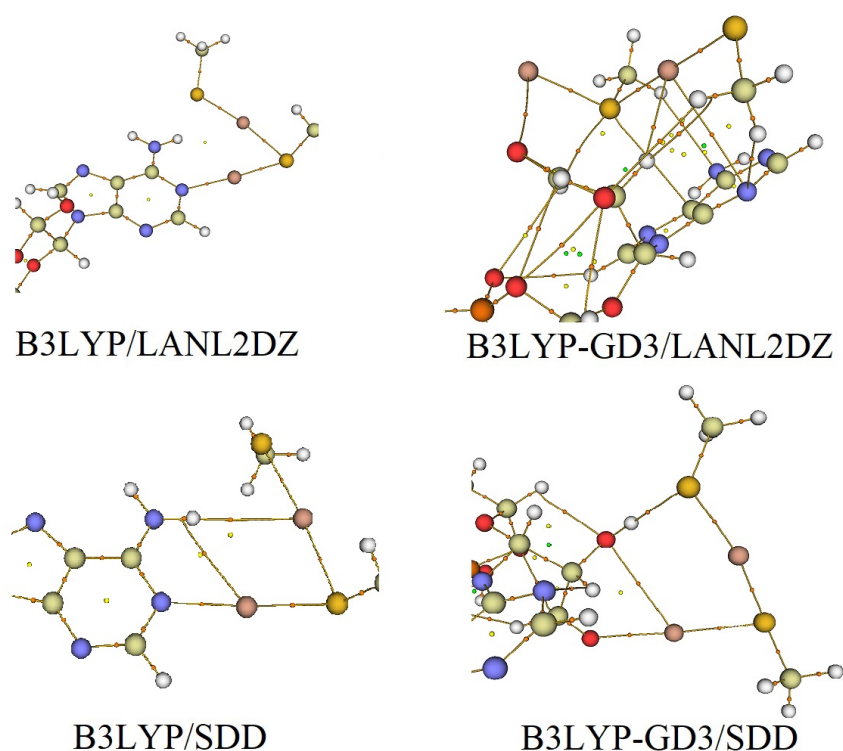


Figura 6.32: Interacción del complejo de oro con el nucleótido de adenina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado, O en rojo y P en naranja.

Tabla 6.17: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el nucleótido de adenina-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$	$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	Au-N	2.118	2.118	0.000	Au:0.291 N:-0.628	-0.211	-1.687
	Au-O	3.360	3.356	0.004	Au:0.295 O:-0.546		
	S-H	2.906	2.894	0.012	S:-0.143 H:0.192		
	S-C	3.391	3.391	0.000	S:-0.143 C:0.001		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	Au-H	2.705	2.704	0.001	Au:0.139 H:0.268	-0.064	-0.264
	Au-N	3.446	3.445	0.001	Au:0.139 N:-0.549		
	H-O	2.773	2.771	0.002	H:0.234 O:-0.763		
	H-H	2.434	2.381	0.053	H:0.234 H:0.268		
	H-N	2.500	2.499	0.001	H:0.247 N:-0.549		
B3LYP/SDD	Au-N	2.116	2.116	0.000	Au:0.263 N:-0.621	-0.217	-1.794
	Au-H	2.784	2.741	0.043	Au:0.263 H:0.451		
	Au-H	2.857	2.855	0.002	Au:0.090 H:0.451		
B3LYP-GD3/SDD	Au-O	2.170	2.169	0.001	Au:0.322 O:-0.566	-0.111	-1.542
	Au-O	3.159	3.158	0.001	Au:0.322 O:-0.773		
	S-H	2.246	2.246	0.000	S:-0.295 H:0.503		

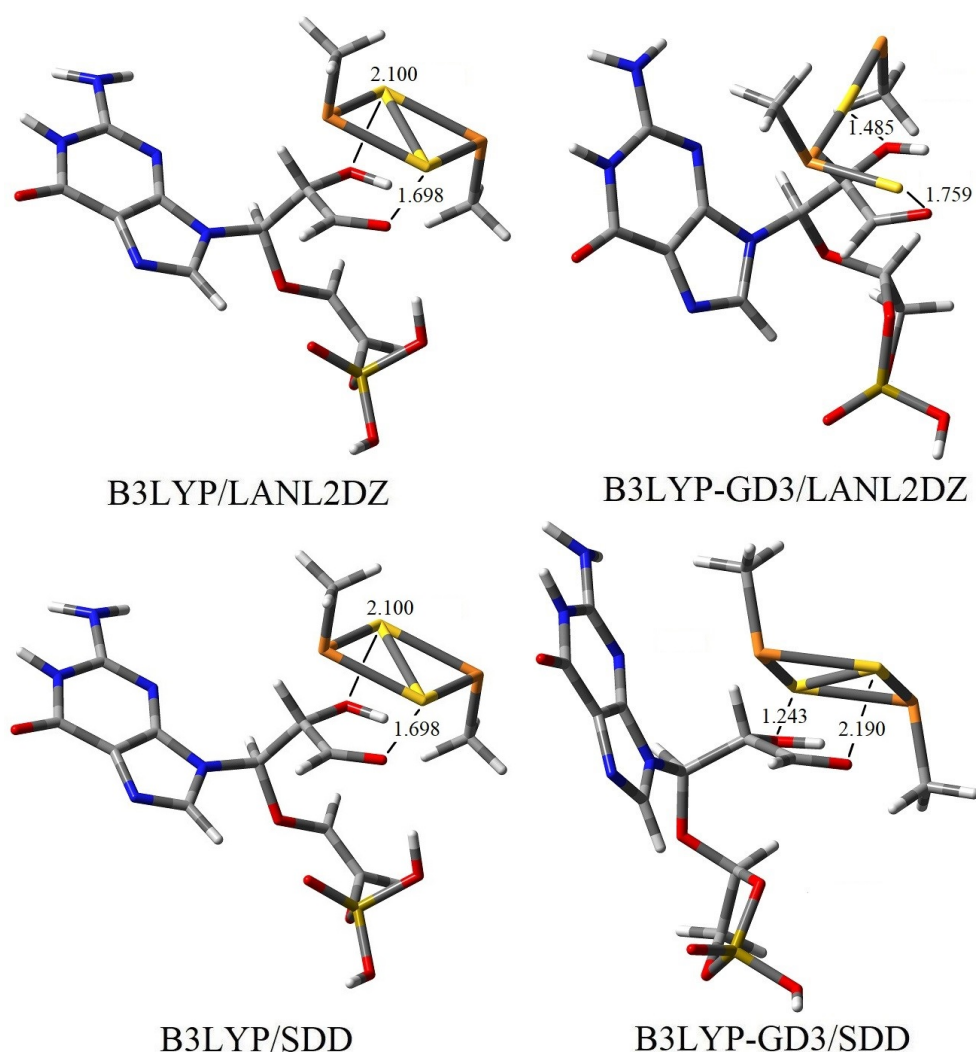


Figura 6.33: Configuración de la molécula nucleótido de guanina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

Al igual que en la interacción del complejo con el nucleótido de adenina, en el nucleótido de guanina encontramos que con los 4 métodos empleados, el complejo de oro se optimiza a una configuración en forma de L (ver Fig. 6.34). La energía de interacción se predice entre -0.987 y -1.516eV o 23 - 35 kcal/mol. En cambio, el único contacto estresado se predice con el método B3LYP-GD3/SDD entre el hidrógeno y nitrógeno, obteniendo una diferencia de 0.064Å entre la distancia geométrica y la de trayectoria de enlace.

En la tabla 6.18 observamos que la mayoría de las interacciones están fuertemente polarizadas, registrándose en los contactos $\text{Au}\cdots\text{O}$, $\text{Au}\cdots\text{N}$, $\text{S}\cdots\text{H}$, $\text{H}\cdots\text{N}$ y $\text{H}\cdots\text{O}$ una diferencia promedio entre 0.8 y $1.3e$ de carga entre los átomos que participan en cada interacción mencionada. Así mismo, se predice que la transferencia de carga en los 4 métodos es hacia el complejo.

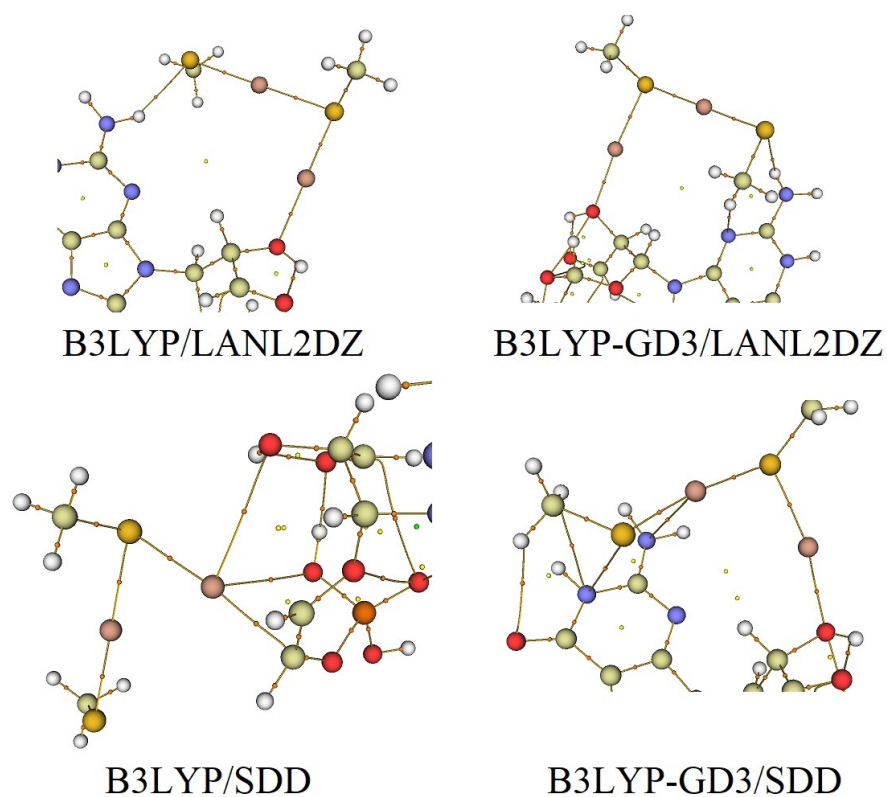


Figura 6.34: Interacción del complejo de oro con el nucleótido de guanina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado, O en rojo y P en naranja.

Tabla 6.18: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el nucleótido de guanina-complejo de oro.

Método		d [Å]	d_b [Å]	Δd [Å]	Q[e]	Q_{com} [e]	E_{int} [eV]
B3LYP/LANL2DZ	Au-O	2.211	2.211	0.000	Au:0.330 O:-0.784	-0.111	-0.987
	S-H	2.482	2.482	0.000	S:-0.338 H:0.453		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	Au-O	2.188	2.187	0.001	Au:0.335 O:-0.788	-0.110	-1.138
	S-H	2.344	2.343	0.001	S:-0.316 H:0.442		
	H-N	2.597	2.597	0.000	H:0.239 N:-0.616		
B3LYP/SDD	Au-C	2.275	2.275	0.000	Au:0.252 C:-0.013	-0.179	-0.988
	Au-O	3.171	3.169	0.002	Au:0.252 O:-1.014		
	Au-O	3.415	3.412	0.003	Au:0.252 O:-0.755		
B3LYP-GD3/SDD	H-O	2.756	2.749	0.007	H:0.255 O:-0.595	-0.184	-1.516
	H-N	2.974	2.910	0.064	H:0.211 N:-0.650		
	S-N	3.572	3.569	0.003	S:-0.278 N:-0.650		
	Au-N	3.421	3.421	0.000	Au:0.054 N:-0.847		
	Au-O	2.205	2.204	0.001	Au:0.314 O:-0.778		

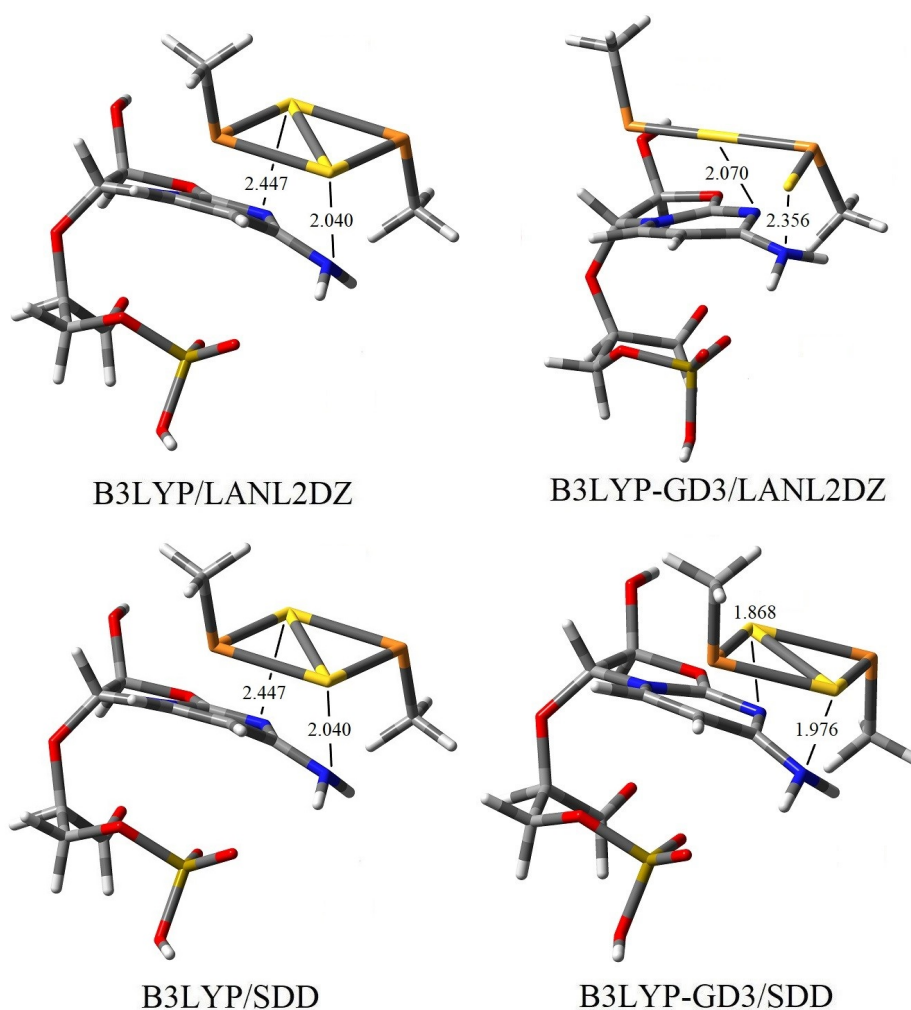


Figura 6.35: Configuración de la molécula nucleótido de citosina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.36 observamos la gráfica molecular de la interacción entre el citosina y el complejo. Con el método B3LYP/SDD no se obtuvo una interacción estable, ya que algunas frecuencias resultaron negativas. En los 3 métodos restantes, los complejos de oro se optimizan a una estructura en forma de L. También observamos que la energía de interacción está entre 0.968-1.473eV o 22-34 kcal/mol (ver tabla 6.19). Al igual que en la guanina, en la citosina el único método que predice contactos estresados es el B3LYP-GD3/SDD, siendo ahora el contacto S···C con una diferencia de 0.043Å y el contacto Au···C con una diferencia de 0.045Å.

Así mismo, vemos que las interacciones H···O, Au···O, Au···N, S···H y H···N se encuentran polarizadas, al tener diferencias de carga promedio de los átomos que interaccionan entre 0.8 y 1.2e. Por último, al igual que en los nucleótidos anteriores, la transferencia de carga es hacia el complejo de oro.

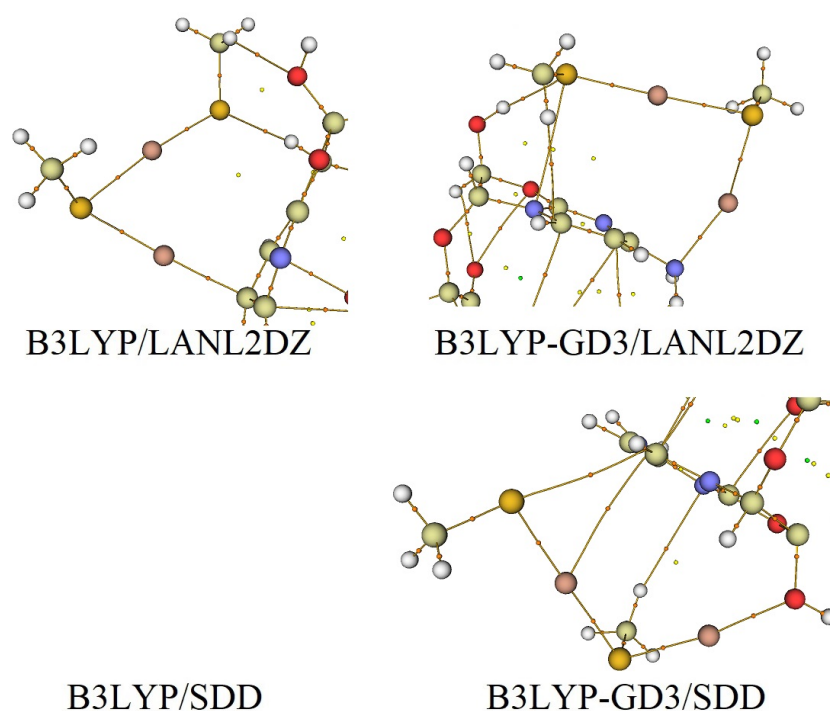


Figura 6.36: Interacción del complejo de oro con el nucleótido de citosina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado, O en rojo y P en naranja.

Tabla 6.19: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interactúan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el nucleótido de citosina-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$	$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	Au-C	2.237	2.237	0.000	Au:0.319 C:-0.554	-0.143	-0.968
	S-H	2.687	2.687	0.000	S:-0.313 H:0.300		
	H-O	2.654	2.653	0.001	H:0.236 O:-0.732		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	S-H	2.258	2.257	0.001	S:-0.366 H:0.496	-0.131	-1.271
	S-N	3.524	3.519	0.005	S:-0.366 N:-0.422		
	H-C	2.769	2.764	0.005	H:0.214 C:0.111		
	Au-N	2.216	2.216	0.000	Au:0.338 N:-0.905		
B3LYP/SDD	-	-	-	-	-	-	-
B3LYP-GD3/SDD	S-C	3.419	3.376	0.043	S:-0.320 C:0.099	-0.159	-1.473
	Au-C	3.605	3.560	0.045	Au:0.112 C:0.099		
	H-N	3.217	3.215	0.002	H:0.256 N:-0.529		
	Au-O	2.231	2.231	0.000	Au:0.282 O:-0.764		

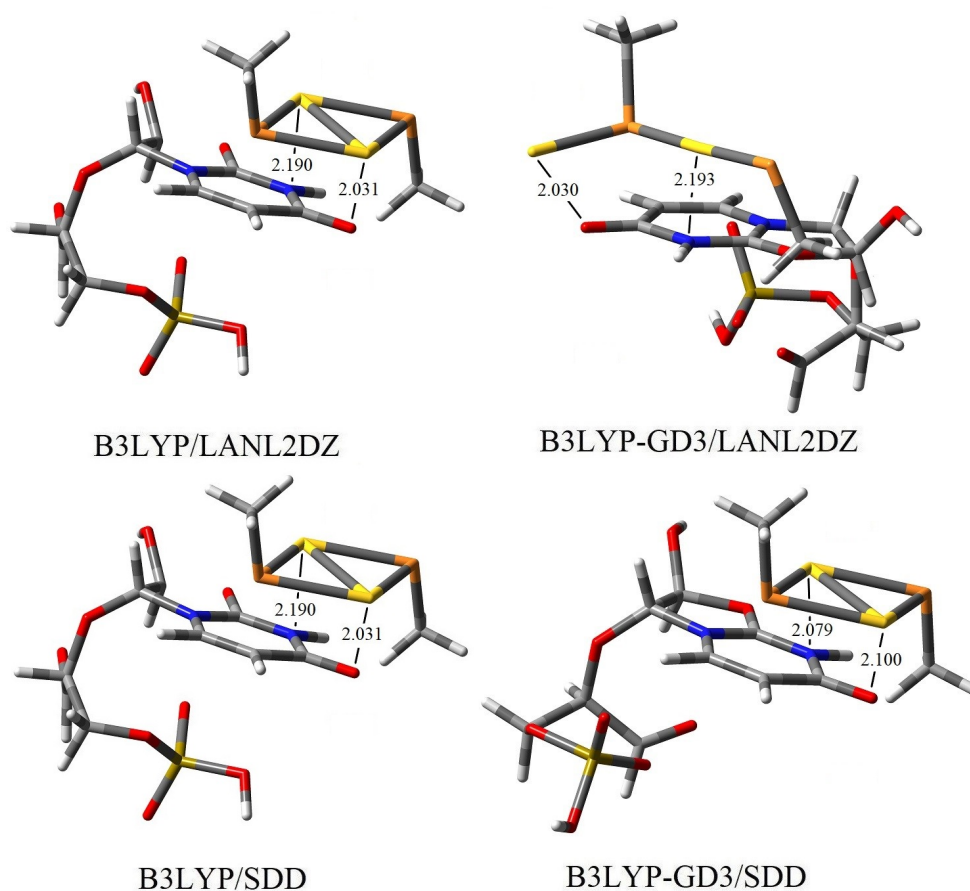


Figura 6.37: Configuración de la molécula nucleótido de uracilo-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.38 observamos la gráfica molecular de la interacción posterior a la optimización del nucleótido de uracilo con el complejo de oro. A diferencia de los nucleótidos anteriores, en el nucleótido de uracilo con el método B3LYP/LANL2DZ se calcula una energía de interacción positiva (ver tabla 6.20), lo que indica una mayor estabilidad estando separados el nucleótido y el complejo a una posible interacción. Por otro lado, con los métodos restantes el complejo se optimiza en forma de L, al igual que en los nucleótidos anteriores, asimismo obtuvimos que la energía de interacción está entre -1.175 y -1.574 eV o 27-36 kcal/mol. Por otro lado, observamos 2 contactos más estresados que los demás, H-O con una diferencia de 0.022\AA y Au-C con una diferencia de 0.041\AA , ambos con el método B3LYP-GD3/SDD.

Por otro lado, las interacciones $\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{Au}\cdots\text{O}$ y $\text{S}\cdots\text{H}$ se encuentran fuertemente polarizadas, con diferencias promedio entre 0.7 y un electrón en la carga de los átomos de la interacción. Igualmente, la transferencia de carga es hacia el complejo de oro, sin embargo, los métodos que incluyen la base LANL2DZ para los átomos de oro, predicen una transferencia pequeña (sólo del 9% de la carga de e) en comparación con los 2 métodos restantes.

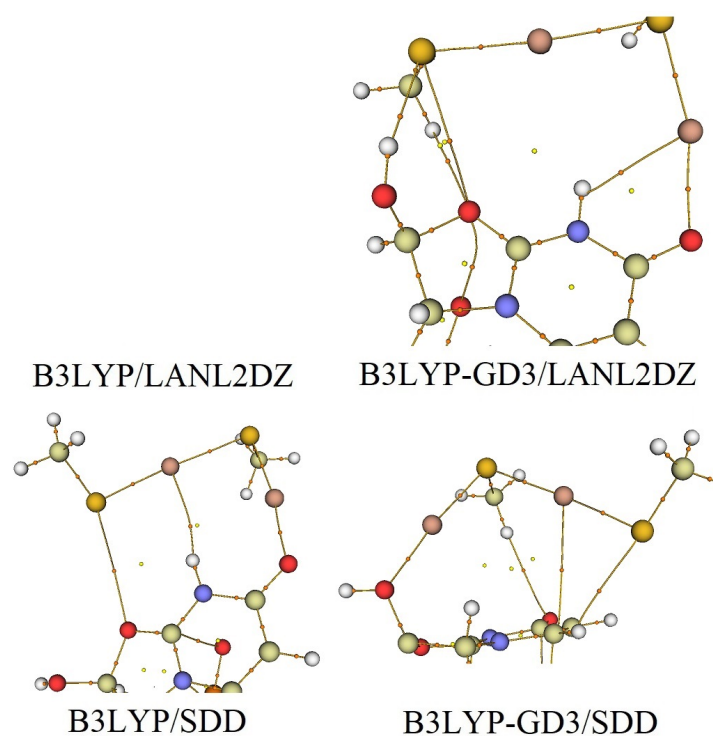


Figura 6.38: Interacción del complejo de oro con el nucleótido de uracilo de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado, O en rojo y P en naranja.

Tabla 6.20: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interactúan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el nucleótido de uracilo-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$	$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	-	-	-	-	-	-	0.390
	S-H	2.199	2.198	0.001	S:-0.312 H:0.506		
	S-O	3.363	3.352	0.011	S:-0.312 O:-0.486		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	H-O	2.524	2.522	0.002	H:0.235 O:-0.486	-0.088	-1.175
	Au-H	2.530	2.517	0.013	Au:0.333 H:0.472		
	Au-O	2.217	2.214	0.003	Au:0.333 O:-0.636		
B3LYP/SDD	S-O	3.625	3.620	0.005	S:-0.292 O:-0.477		
	Au-H	2.972	2.954	0.018	Au:0.078 H:0.492	-0.161	-1.380
	Au-O	2.154	2.153	0.001	Au:0.305 O:-0.619		
B3LYP-GD3/SDD	Au-O	2.248	2.248	0.000	Au:0.264 O:-0.760		
	H-O	2.913	2.891	0.022	H:0.254 O:-0.545	-0.149	-1.574
	Au-C	3.531	3.490	0.041	Au:0.107 C:0.050		
	S-H	2.877	2.868	0.009	S:-0.307 H:0.291		

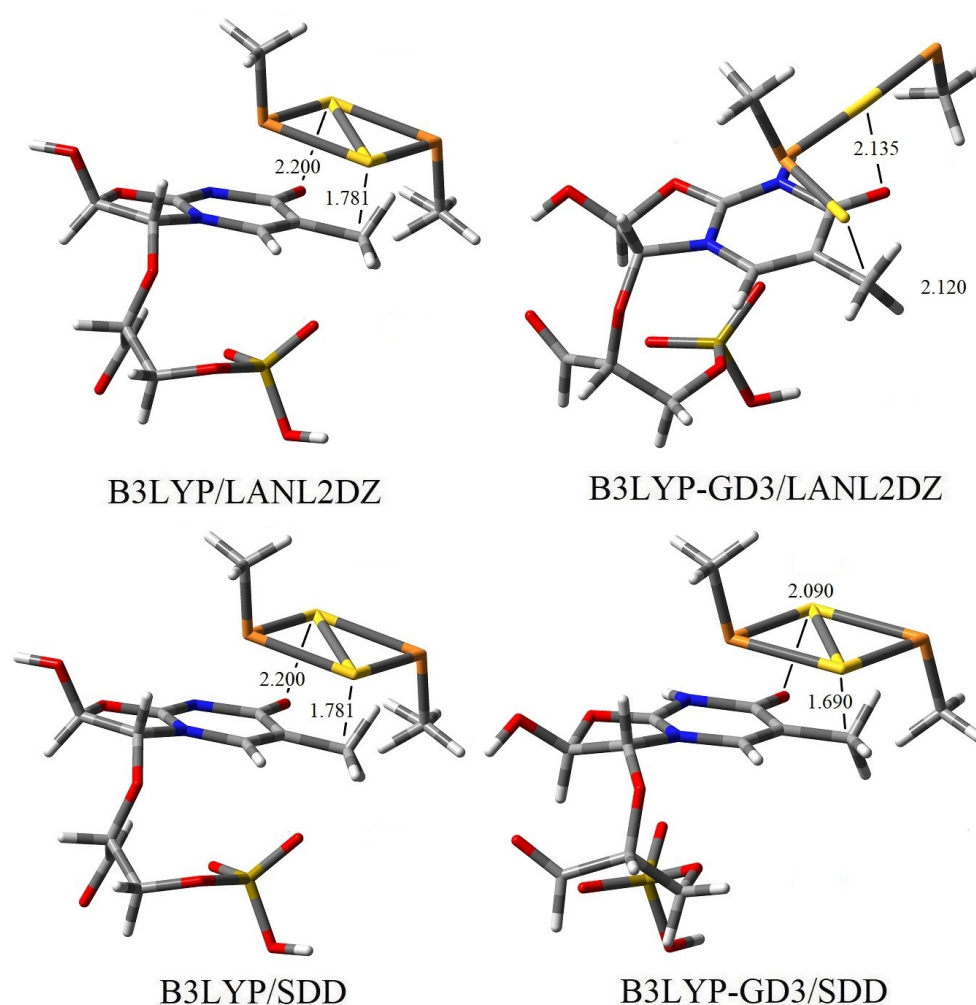


Figura 6.39: Configuración de la molécula nucleótido de timina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

Por último, en la figura 6.40 observamos la interacción entre el complejo de oro y el nucleótido de timina, encontrando que con los 4 métodos, el complejo de oro se optimiza a una configuración en forma de L. En la tabla 6.21 podemos ver que el único contacto estresado se predice con el método B3LYP-GD3/LANL2DZ, entre el hidrógeno y el oxígeno, con una diferencia de 0.046Å , mientras que la energía de interacción se predice entre -0.724 y -2.652eV o $17-61$ kcal/mol.

Por otro lado, las interacciones $\text{S}\cdots\text{H}$, $\text{Au}\cdots\text{O}$, $\text{Au}\cdots\text{N}$, $\text{S}\cdots\text{C}$ y $\text{H}\cdots\text{O}$ se predicen polarizadas, con diferencias promedio de entre 0.7 y $1.2e$ entre los átomos que interaccionan. Finalmente, con el método B3LYP/LANL2DZ se predice una transferencia muy pequeña o casi nula hacia la nucleobase, a diferencia de los 3 métodos restantes, en los cuales se predice una transferencia hacia el complejo de oro, sin embargo, con el método B3LYP-GD3/SDD esta diferencia es de sólo el 9% de la carga de e , mientras que con el método B3LYP/SDD es del 10%.

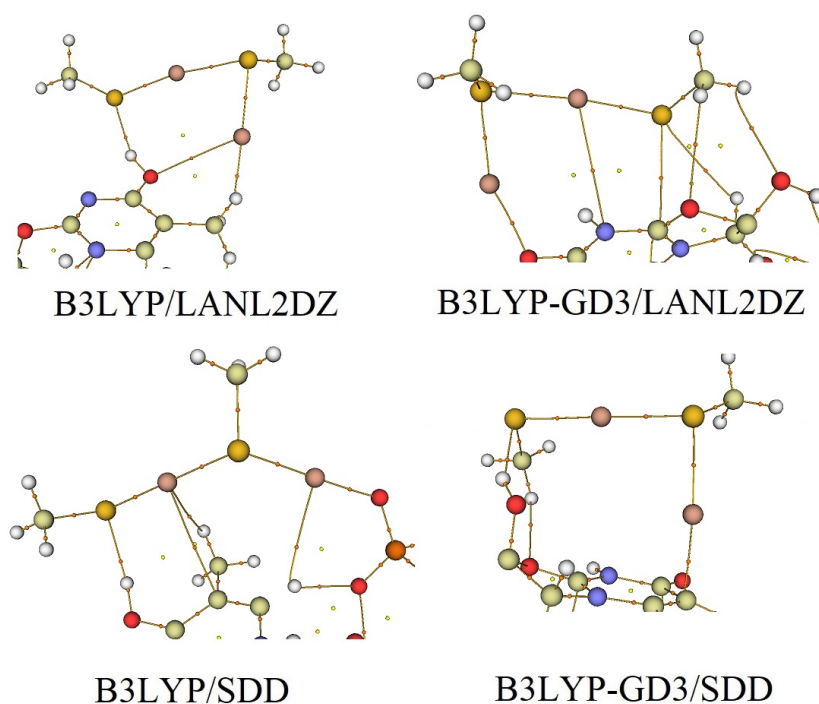


Figura 6.40: Interacción del complejo de oro con el nucleótido de timina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado, O en rojo y P en naranja.

Tabla 6.21: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interactúan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el nucleótido de timina-complejo de oro.

Método		d [Å]	d_b [Å]	Δd [Å]	Q [e]		Q_{com} [e]	E_{int} [eV]
B3LYP/LANL2DZ	S-H	2.118	2.117	0.001	S:-0.285	H:0.509	0.007	-0.724
	Au-O	3.276	3.276	0.000	Au:0.349	O:-0.672		
	Au-H	1.975	1.973	0.002	Au:0.349	H:0.168		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	Au-O	2.208	2.206	0.002	Au:0.332	O:-0.649	-0.154	-0.938
	Au-N	3.571	3.571	0.000	Au:0.136	N:-0.569		
	S-C	3.338	3.337	0.001	S:-0.349	C:0.906		
	S-H	3.029	3.014	0.015	S:-0.349	H:0.278		
	H-O	2.778	2.760	0.018	H:0.237	O:-0.489		
	H-O	2.835	2.789	0.046	H:0.247	O:-0.737		
B3LYP/SDD	S-H	2.072	2.072	0.000	S:-0.303	H:0.494	-0.103	-2.652
	Au-C	3.654	3.653	0.001	Au:0.148	C:-0.151		
	Au-H	2.899	2.894	0.005	Au:0.148	H:0.262		
	Au-H	3.080	3.061	0.019	Au:0.343	H:0.293		
	Au-O	2.094	2.093	0.001	Au:0.343	O:-1.111		
B3LYP-GD3/SDD	S-H	2.182	2.182	0.000	S:-0.285	H:0.509	-0.085	-1.691
	H-O	2.521	2.521	0.000	H:0.217	O:-0.494		
	Au-C	2.305	2.304	0.001	Au:0.313	C:-0.211		

A diferencia de la interacción con las nucleobases, para los nucleótidos con todos los métodos, la optimización conduce a complejos en forma de L, siendo los métodos que incluyen el término de dispersión, los que un mayor número de contactos predicen, sin embargo, la energía de interacción es mayor en los métodos sin dispersión (entre 6 y 34 kcal/mol por contacto), que en los métodos con dispersión (entre 1 y 13 kcal/mol por contacto). En estos sistemas la transferencia de carga se predice hacia el complejo de oro, donde únicamente en la interacción entre el nucleótido de timina con el método B3LYP/LANL2DZ, la transferencia se predice hacia el nucleótido, sin embargo, cabe destacar que el valor de la carga transferida es muy pequeño (0.007 de la carga de e).

Interacción con 2 nucleótidos

En las figuras 6.41, 6.43, 6.45, 6.47 y 6.49 se muestra la configuración de inicio dinucleótido-complejo de oro.

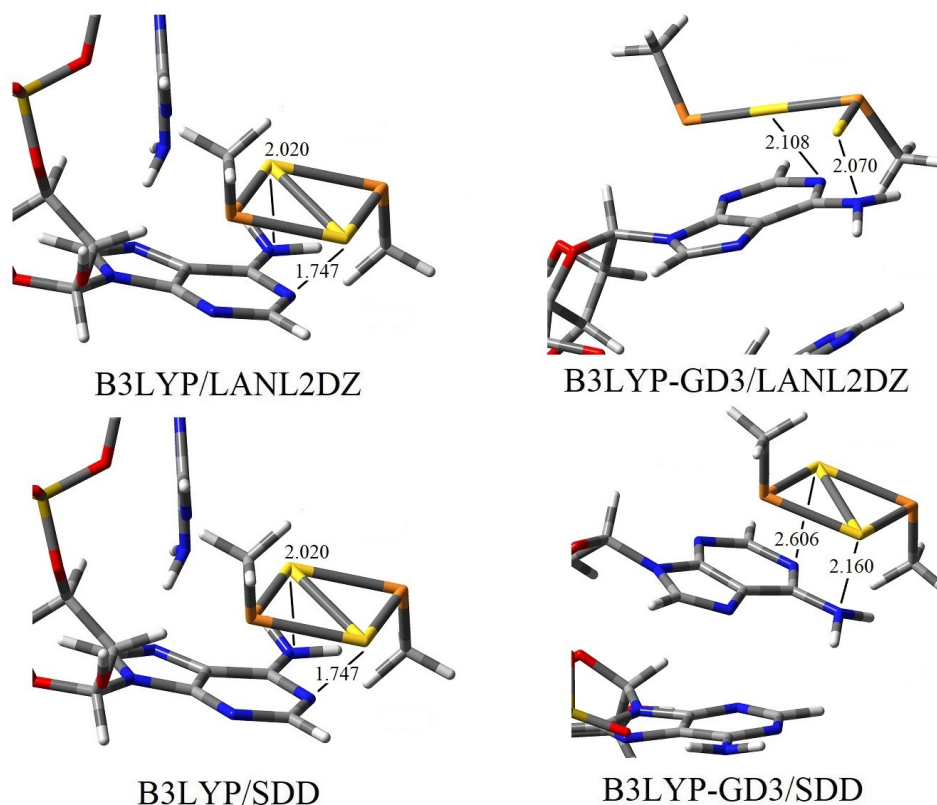


Figura 6.41: Configuración de la molécula dinucleótido de adenina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.42 mostramos la gráfica molecular de la interacción del dinucleótido de adenina con el complejo de oro, encontrando con los 4 métodos un reacomodo en la estructura inicial del complejo de oro, siendo ahora ésta en forma de L. Nótese que los métodos que incluyen el término de dispersión predicen más contactos (7) que aquellos en los que no se incluye (3). En general, en todos los sistemas dinucleótido-complejo de oro optimizados en este trabajo, observamos que la optimización conduce al complejo a una estructura en forma de L.

En la tabla 6.22 observamos que las energías de interacción totales se predicen entre -0.791 y -1.439 eV o 18-33 kcal/mol. Por otro lado, vemos que las interacciones $\text{Au} \cdots \text{N}$ y $\text{S} \cdots \text{H}$ se encuentran polarizadas, al tener una diferencia promedio de $0.9e$ y $0.7e$ respectivamente entre los átomos que participan en la interacción; la transferencia de carga se da hacia el complejo de oro con los 4 métodos empleados, teniendo valores de carga por encima del 20% de la carga de e .

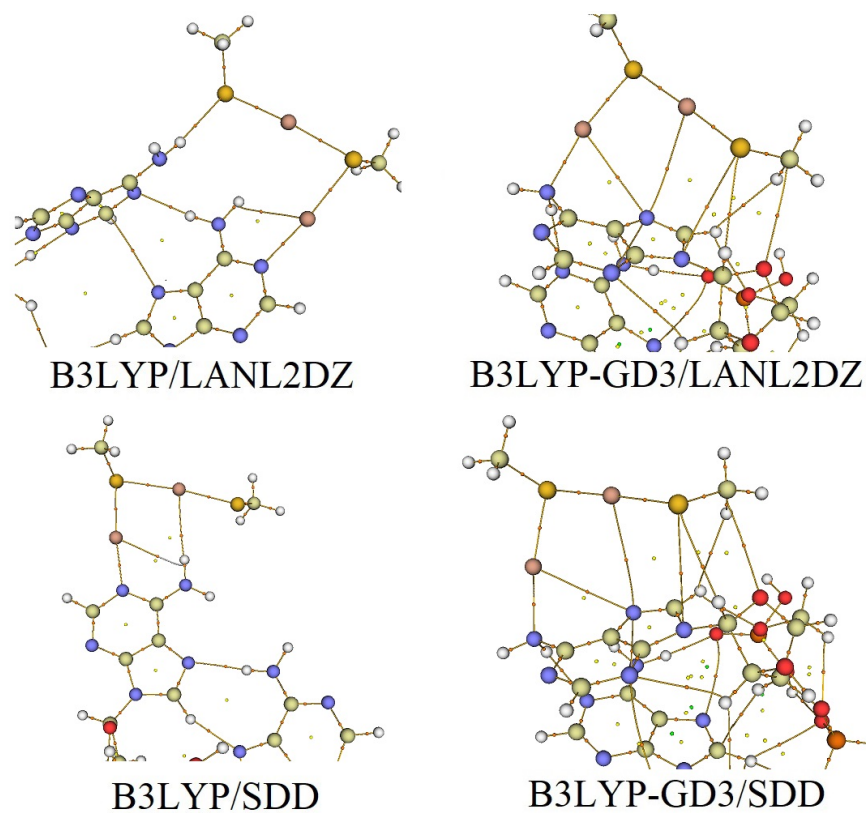


Figura 6.42: Interacción del complejo de oro con el dinucleótido de adenina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.22: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interactúan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el dinucleótido de adenina-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$		$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	Au-N	2.116	2.116	0.000	Au:0.296	N:-0.631		
	Au-H	2.649	2.633	0.016	Au:0.296	H:0.432	-0.200	-1.439
	S-H	2.462	2.461	0.001	S:-0.329	H:0.442		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	Au-N	2.180	2.180	0.000	Au:0.305	N:-0.917		
	Au-N	3.275	3.275	0.000	Au:0.305	N:-0.495		
	Au-N	3.638	3.634	0.004	Au:0.163	N:-0.495		
	S-N	3.630	3.616	0.014	S:-0.345	N:-0.438	-0.221	-0.791
	S-H	2.988	2.974	0.014	S:-0.345	H:0.288		
	H-H	2.473	2.454	0.019	H:0.219	H:0.256		
	C-O	3.205	3.198	0.007	C:-0.792	O:-0.576		
B3LYP/SDD	Au-N	2.116	2.116	0.000	Au:0.265	N:-0.620		
	Au-H	2.757	2.723	0.033	Au:0.265	H:0.450	-0.219	-1.142
	Au-H	2.839	2.837	0.002	Au:0.090	H:0.450		
B3LYP-GD3/SDD	Au-N	2.172	2.172	0.000	Au:0.277	N:-0.907		
	Au-N	3.306	3.306	0.000	Au:0.277	N:-0.496		
	Au-N	3.692	3.688	0.003	Au:0.130	N:-0.496		
	S-N	3.628	3.626	0.001	S:-0.327	N:-0.438	-0.227	-1.339
	S-H	2.955	2.944	0.012	S:-0.327	H:0.289		
	H-H	2.530	2.507	0.023	H:0.220	H:0.256		
	C-O	3.230	3.206	0.024	C:-0.793	O:-0.576		

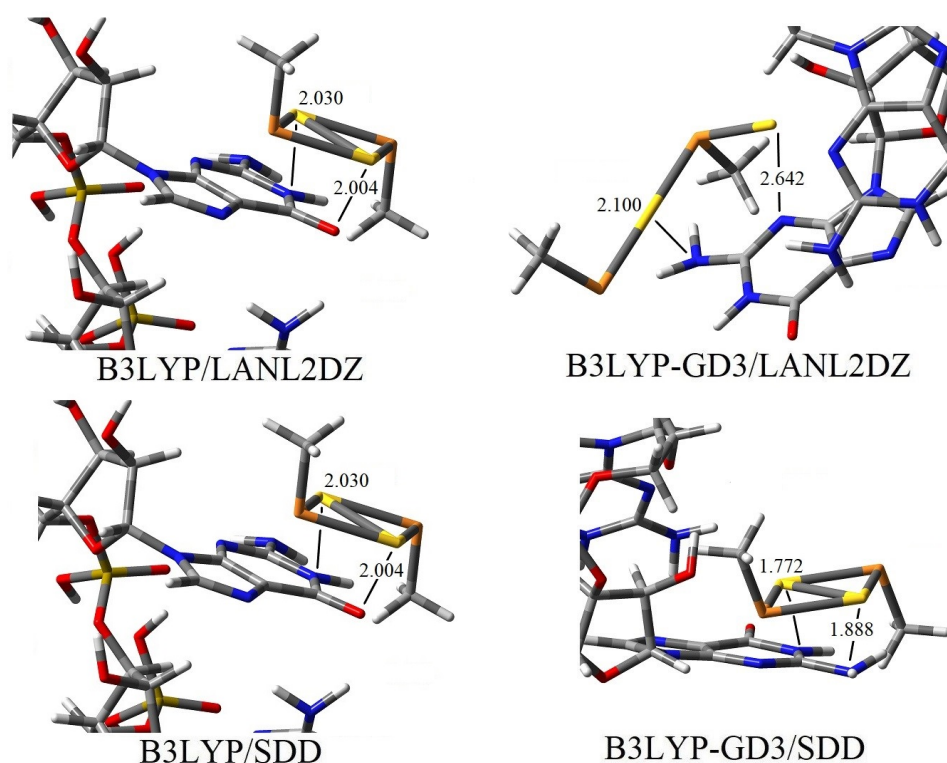


Figura 6.43: Configuración de la molécula dinucleótido de guanina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.44 se muestra la gráfica molecular de la interacción posterior a la optimización entre el dinucleótido de guanina y el complejo de oro. Al igual que en el dinucleótido de adenina, en el dinucleótido de guanina los métodos que incluyen el término de dispersión predicen un número de contactos mayor (8 con la base LANL2DZ y 13 con la base SDD) que aquellos en los que no se incluye (2).

En la tabla 6.23 observamos que la energía de interacción se predice entre -1.212eV y -2.840eV o entre 28-65 kcal/mol. En cambio, las interacciones $\text{Au}\cdots\text{N}$, $\text{Au}\cdots\text{O}$, $\text{S}\cdots\text{H}$ y $\text{H}\cdots\text{O}$ se encuentran polarizadas, al presentar diferencias de carga promedio en los átomos presentes en la interacción entre 0.8 y un electrón de carga; la transferencia de carga con los 4 métodos se da hacia el complejo de oro.

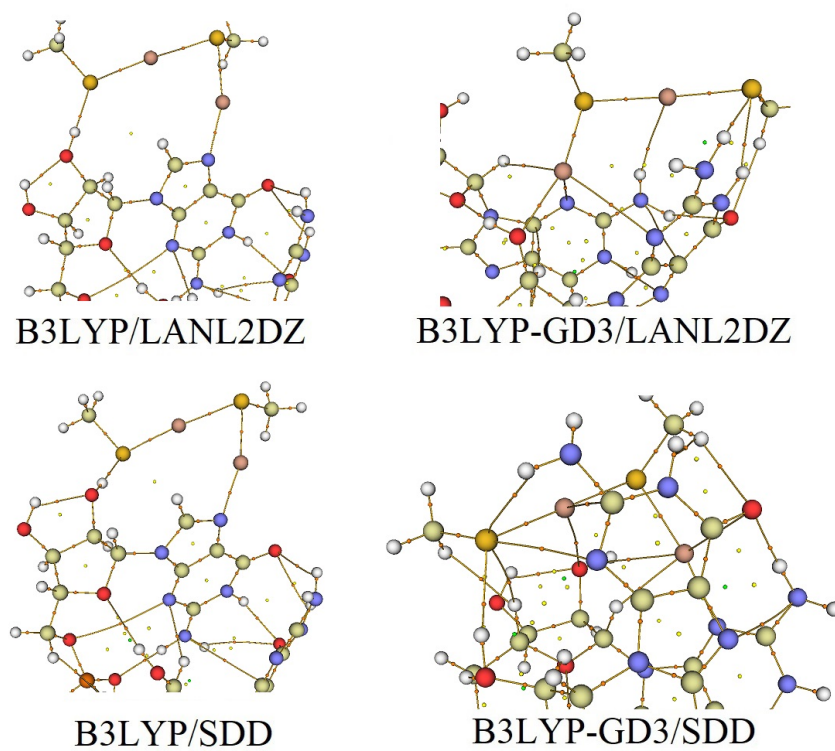


Figura 6.44: Interacción del complejo de oro con el dinucleótido de guanina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.23: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interactúan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el dinucleótido de guanina-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$		$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	Au-N	2.128	2.127	0.000	Au:0.333	N:-0.557	-0.129	-1.212
	S-H	2.209	2.209	0.000	S:-0.338	H:0.507		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	Au-H	2.909	2.908	0.001	Au:0.273	H:0.274	-0.219	-1.268
	Au-O	2.263	2.262	0.001	Au:0.273	O:-0.779		
	Au-N	3.313	3.312	0.001	Au:0.273	N:-0.610		
	Au-N	3.285	3.284	0.000	Au:0.273	N:-0.599		
	Au-H	3.095	3.093	0.002	Au:0.166	H:0.433		
	S-H	2.826	2.807	0.019	S:-0.356	H:0.434		
	S-H	2.380	2.378	0.002	S:-0.356	H:0.453		
	H-O	2.390	2.388	0.002	H:0.255	O:-0.649		
B3LYP/SDD	S-H	2.181	2.181	0.000	S:-0.312	H:0.508	-0.127	-1.328
	Au-N	2.128	2.128	0.000	Au:0.306	N:-0.553		
B3LYP-GD3/SDD	H-O	2.447	2.447	0.000	H:0.254	O:-0.676	-0.303	-2.840
	H-H	2.259	2.232	0.027	H:0.254	H:0.443		
	Au-O	3.222	3.221	0.000	Au:0.267	O:-0.676		
	Au-N	2.113	2.113	0.000	Au:0.267	N:-0.649		
	Au-H	2.292	2.291	0.001	Au:0.267	H:0.229		
	Au-O	3.596	3.581	0.015	Au:0.267	O:-0.772		
	Au-O	3.619	3.616	0.003	Au:0.118	O:-0.772		
	Au-C	3.335	3.333	0.002	Au:0.118	C:0.650		
	S-N	3.421	3.420	0.001	S:-0.373	N:-0.564		
	S-H	2.862	2.844	0.018	S:-0.373	H:0.447		
	S-H	2.828	2.821	0.008	S:-0.373	H:0.246		
	S-H	2.530	2.507	0.023	S:0.220	H:0.256		
H-H	2.269	2.255	0.013	H:0.228	H:0.246			

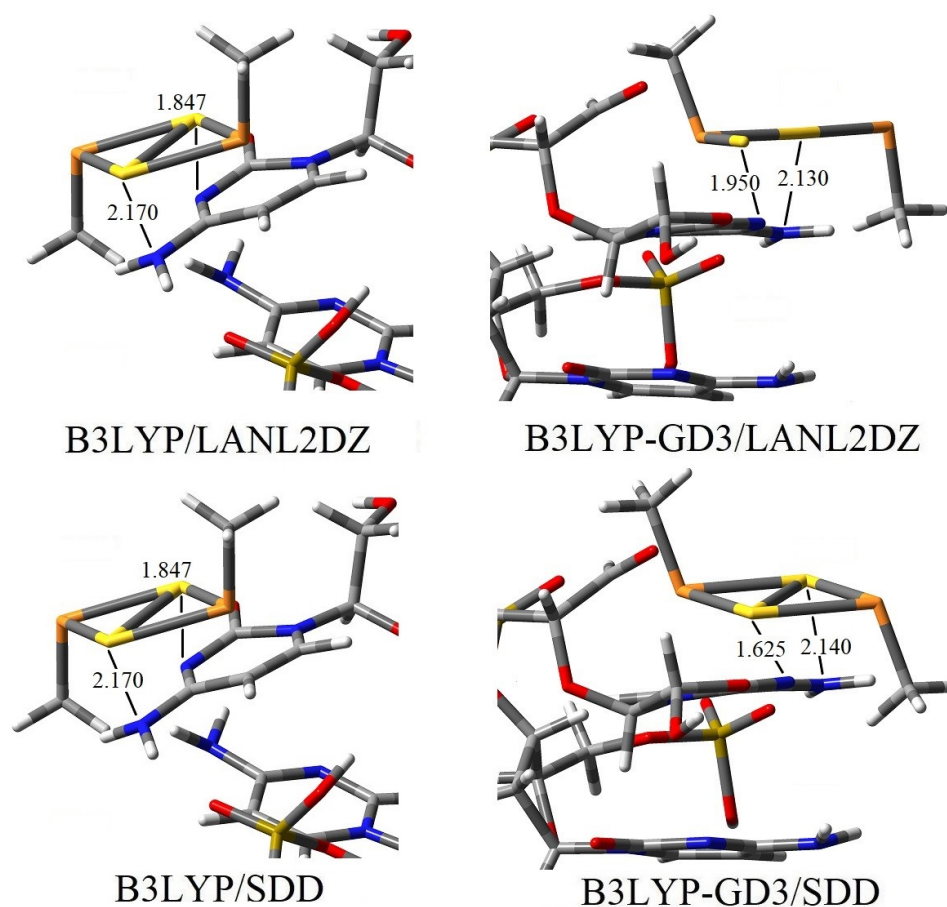


Figura 6.45: Configuración de la molécula dinucleótido de citosina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.46 se muestra la gráfica molecular de la interacción posterior a la optimización entre el dinucleótido de citosina y el complejo de oro. Al igual que en los dinucleótidos anteriores, en el dinucleótido de citosina los métodos que incluyen el término de dispersión predicen un número de contactos mayor (7 con la base LANL2DZ y 13 con la base SDD) que los métodos en los cuales no se incluye (4).

Por otro lado, en la tabla 6.24 observamos que la energía de interacción se predice entre -1.063 y -1.378eV o entre $24\text{-}32$ kcal/mol. Además, las interacciones $\text{S}\cdots\text{H}$, $\text{Au}\cdots\text{O}$, $\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{Au}\cdots\text{N}$, $\text{H}\cdots\text{N}$ y $\text{C}\cdots\text{H}$ se encuentran polarizadas, puesto que las diferencias de carga promedio están entre 0.7 y $1.4e$ en los átomos que interaccionan. De igual forma, la transferencia de carga en los 4 métodos empleados es hacia el complejo de oro.

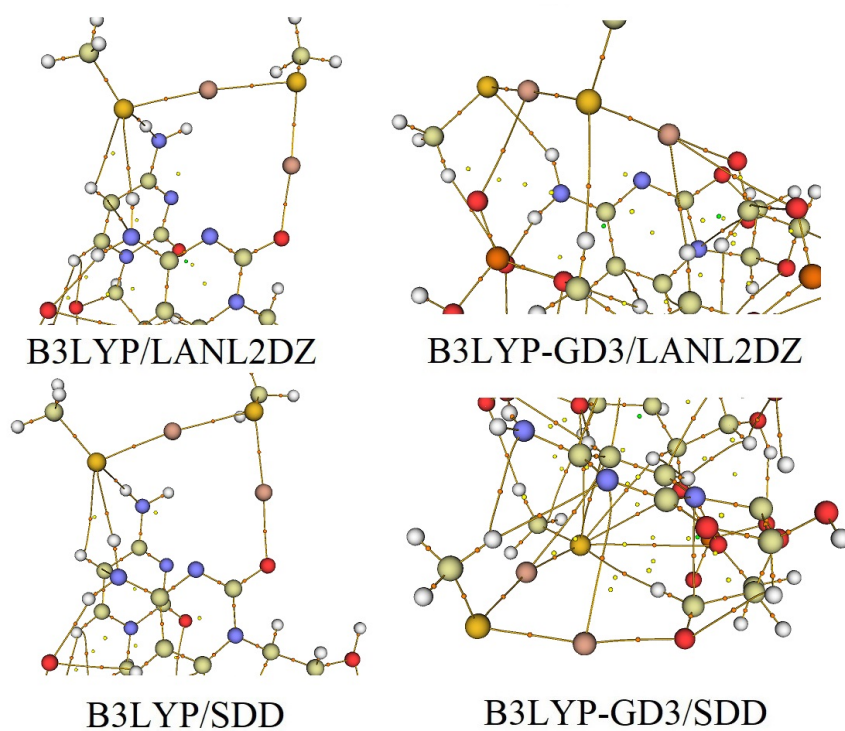


Figura 6.46: Interacción del complejo de oro con el dinucleótido de citosina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.24: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el dinucleótido de citosina-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$		$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	S-H	3.353	3.339	0.014	S:-0.389	H:0.261	-0.187	-1.238
	S-H	2.544	2.543	0.002	S:-0.389	H:0.450		
	S-H	2.525	2.524	0.001	S:-0.389	H:0.435		
	Au-O	2.147	2.147	0.001	Au:0.353	O:-0.719		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	H-O	2.714	2.713	0.001	H:0.238	O:-1.148	-0.173	-1.202
	S-H	2.382	2.382	0.000	S:-0.337	H:0.451		
	Au-O	3.000	2.999	0.002	Au:0.174	O:-1.105		
	S-H	3.028	3.027	0.002	S:-0.166	H:0.240		
	Au-H	2.806	2.806	0.000	Au:0.290	H:0.255		
	Au-O	2.207	2.207	0.001	Au:0.290	O:-0.553		
	Au-O	3.379	3.375	0.004	Au:0.290	O:-1.076		
B3LYP/SDD	S-H	3.427	3.405	0.022	S:-0.371	H:0.262	-0.197	-1.378
	S-H	2.545	2.544	0.001	S:-0.371	H:0.451		
	S-H	2.529	2.528	0.001	S:-0.371	H:0.436		
	Au-O	2.138	2.138	0.001	Au:0.327	O:-0.717		
B3LYP-GD3/SDD	Au-O	2.232	2.230	0.002	Au:0.308	O:-0.570	-0.163	-1.063
	Au-N	3.603	3.595	0.008	Au:0.308	N:-0.552		
	H-N	2.616	2.616	0.000	H:0.249	N:-0.552		
	H-N	2.754	2.740	0.013	H:0.249	N:-0.740		
	Au-C	3.428	3.397	0.031	Au:0.104	C:-0.299		
	S-C	3.464	3.452	0.012	S:-0.342	C:-0.299		
	S-H	2.895	2.888	0.008	S:-0.342	H:0.241		
	S-O	3.544	3.543	0.001	S:-0.342	O:-0.861		
	S-H	2.920	2.920	0.000	S:-0.342	H:0.255		
	S-O	3.641	3.629	0.012	S:-0.342	O:-0.881		
	S-O	3.520	3.515	0.005	S:-0.342	O:-0.841		
	H-O	2.475	2.474	0.001	H:0.264	O:-1.118		
C-H	2.906	2.899	0.007	C:-0.790	H:0.237			

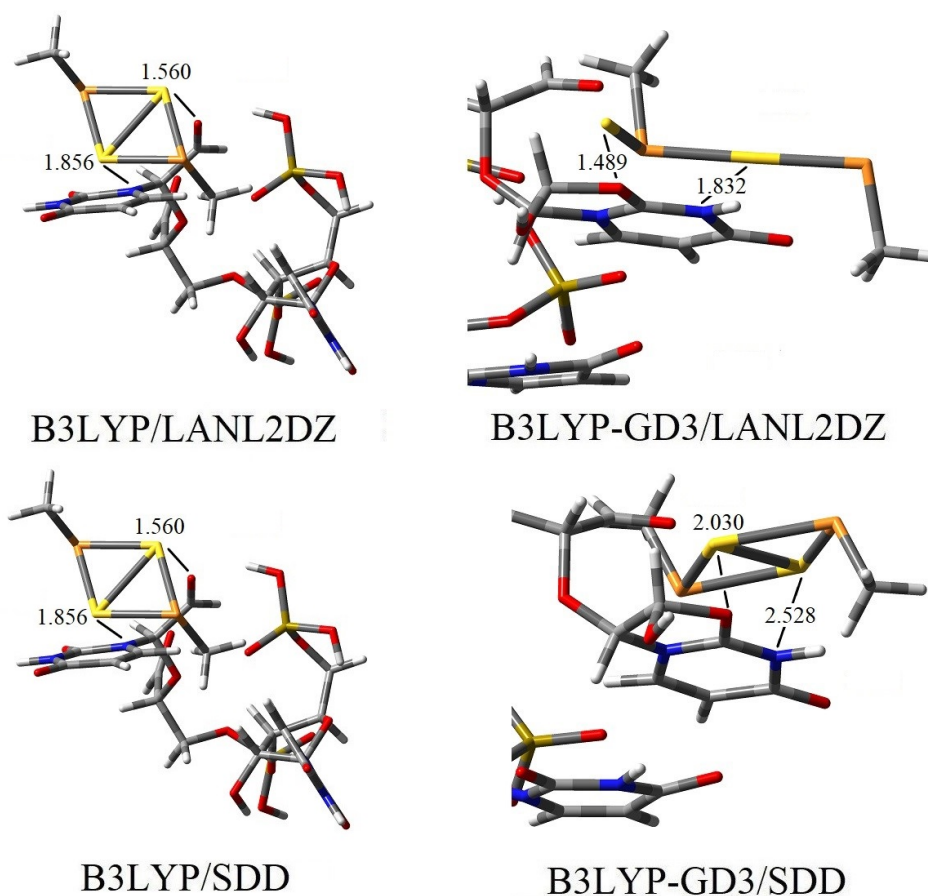


Figura 6.47: Configuración de la molécula dinucleótido de uracilo-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

En la figura 6.48 se muestra la gráfica molecular de la interacción posterior a la optimización entre el dinucleótido de uracilo y el complejo de oro. Con el método B3LYP-GD3/SDD no se obtuvo una interacción estable, ya que algunas frecuencias resultaron negativas. Por otro lado, con el método B3LYP-GD3/LANL2DZ la energía de interacción resulta positiva como vemos en la tabla 6.25.

Asimismo, con los 2 métodos restantes la energía de interacción está entre -0.210 y -0.553eV o 5 - 13 kcal/mol. En cambio, las interacciones $\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{Au}\cdots\text{C}$ y $\text{Au}\cdots\text{O}$ se encuentran polarizadas, al tener una diferencia promedio de 0.7 y $1.4e$ entre los átomos que participan en las interacciones mencionadas. De igual forma, la transferencia de carga es hacia el complejo de oro, sin embargo, observamos con la base LANL2DZ que la transferencia de carga es muy pequeña (sólo 6% de la carga de e).

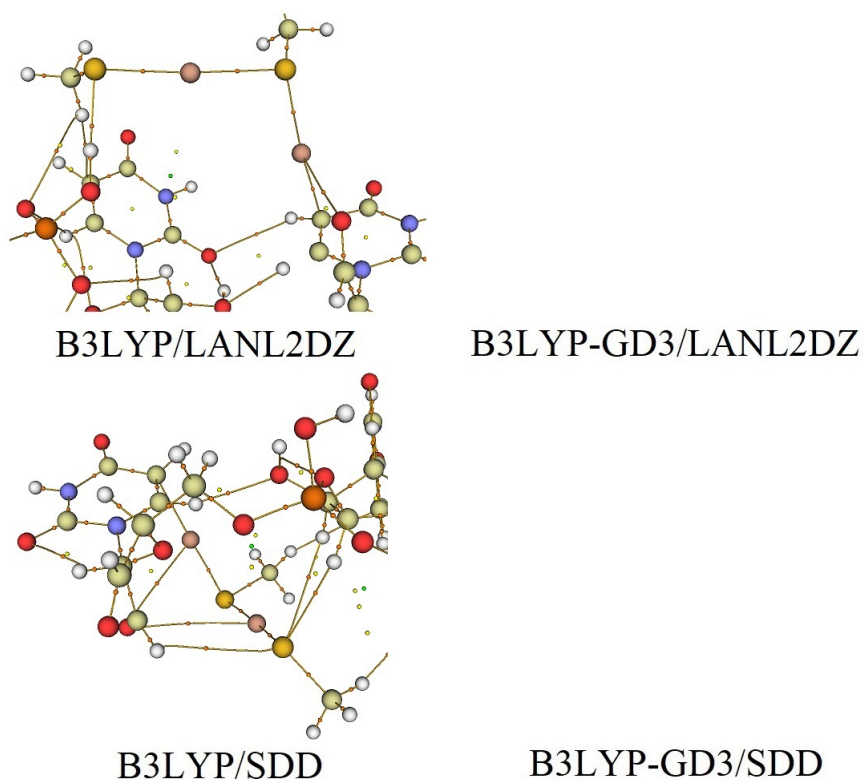


Figura 6.48: Interacción del complejo de oro con el dinucleótido de uracilo de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.25: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el dinucleótido de uracilo-complejo de oro.

Método		$d[\text{Å}]$	$d_b[\text{Å}]$	$\Delta d[\text{Å}]$	$Q[e]$	$Q_{com}[e]$	$E_{int}[eV]$
B3LYP/LANL2DZ	H-O	3.034	3.017	0.018	H:0.241 O:-1.108	-0.059	-0.553
	H-C	2.977	2.977	0.000	H:0.241 C:-0.397		
	S-H	2.044	2.044	0.000	S:-0.300 H:0.500		
	Au-C	2.255	2.255	0.000	Au:0.336 C:-0.579		
	Au-O	3.468	3.457	0.011	Au:0.336 O:-0.489		
B3LYP-GD3/LANL2DZ	-	-	-	-	-	-	0.454
B3LYP/SDD	Au-C	2.242	2.241	0.000	Au:0.322 C:-0.543	-0.170	-0.210
	Au-O	3.503	3.497	0.006	Au:0.322 O:-0.499		
	H-C	3.011	3.010	0.001	H:0.251 C:-0.395		
	Au-O	3.619	3.612	0.007	Au:0.132 O:-0.499		
	S-H	3.201	3.196	0.006	S:-0.356 H:0.210		
	S-H	2.915	2.912	0.003	S:-0.356 H:0.286		
H-O	2.654	2.652	0.002	H:0.245 O:-1.085			
B3LYP-GD3/SDD	-	-	-	-	-	-	-

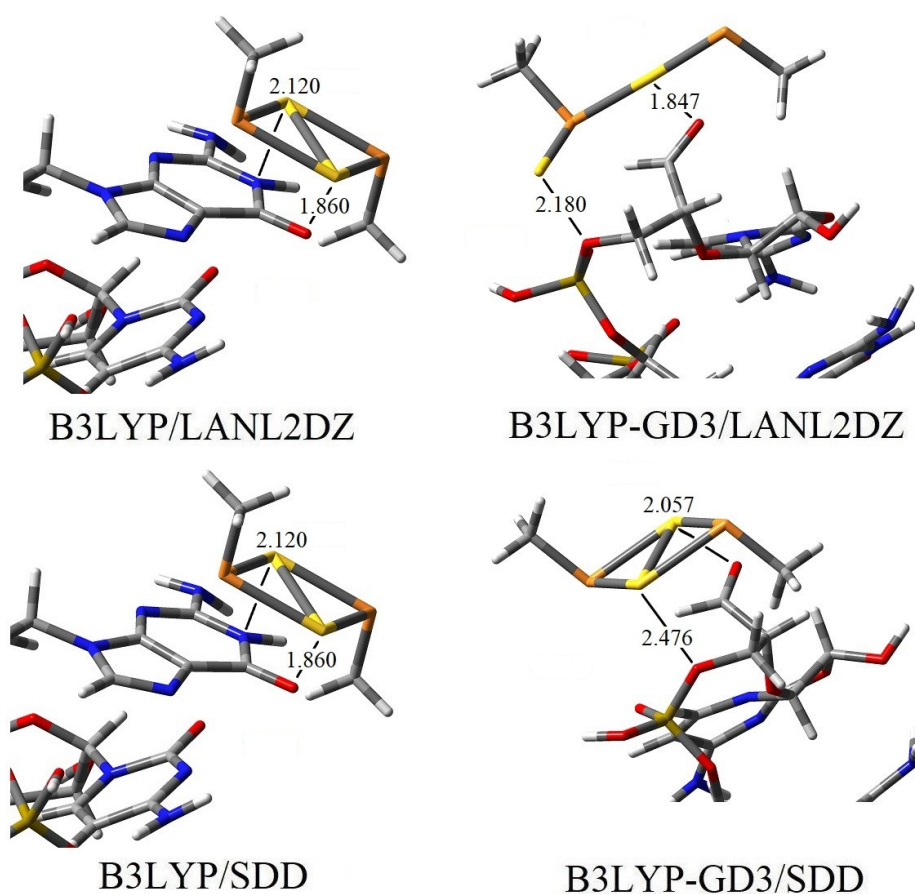


Figura 6.49: Configuración de la molécula dinucleótido de guanina y citosina-complejo de oro antes de la optimización. Código de colores: C en gris, N en azul, O en rojo, Au en amarillo, S en naranja y H en blanco.

Por último, en la figura 6.50 se muestra la gráfica molecular de la interacción posterior a la optimización entre el dinucleótido de guanina-citosina y el complejo de oro. Con el método B3LYP/LANL2DZ no se obtuvo una interacción estable, ya que algunas frecuencias resultaron imaginarias.

De igual forma, la energía de interacción se predice entre -0.503 y 1.231eV o $12\text{-}28$ kcal/mol. Asimismo, las interacciones $\text{H}\cdots\text{O}$ y $\text{Au}\cdots\text{O}$ se encuentran polarizadas, con diferencias de carga de $0.9e$ y $1.2e$ respectivamente. Finalmente, a diferencia de los dinucleótidos anteriores, la transferencia de carga es hacia el dinucleótido.

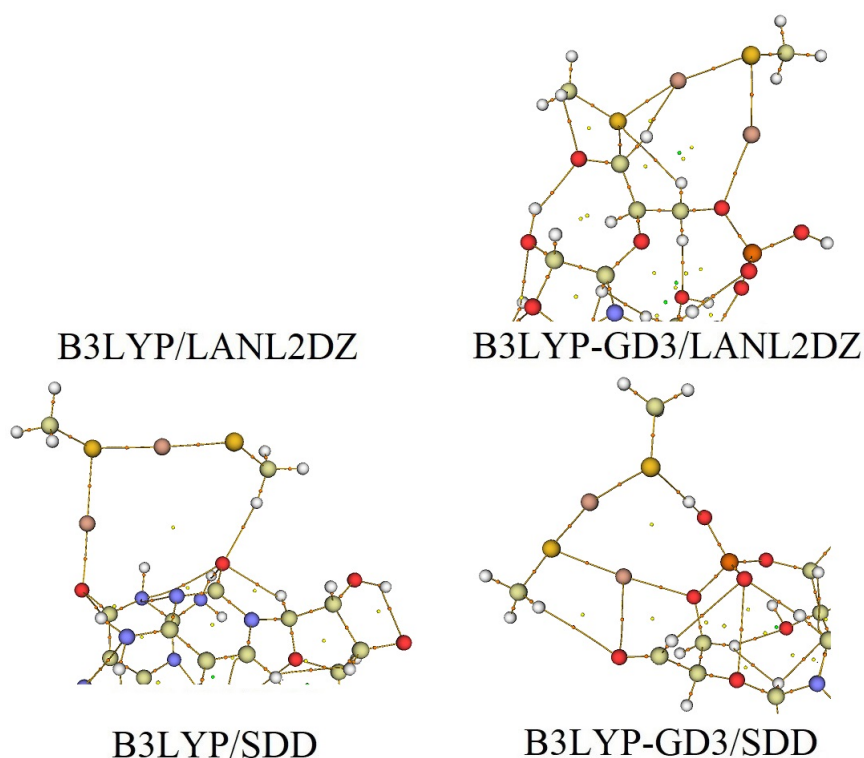


Figura 6.50: Interacción del complejo de oro con el dinucleótido de guanina y citosina de acuerdo con QTAIM empleando las bases LANL2DZ y SDD para los átomos de oro. Código de colores: C en amarillo, N en azul, H en blanco, Au en rosa, S en dorado.

Tabla 6.26: Longitudes de las trayectorias de enlace [d_b], distancias geométricas de interacción [d], diferencia entre distancias [$\Delta d = d_b - d$], distribución de carga en torno a los átomos que interaccionan [Q], carga total del complejo [Q_{com}] y energía de interacción [E_{int}] para el dinucleótido de guanina y citosina-complejo de oro.

Método		d [Å]	d_b [Å]	Δd [Å]	Q[e]		Q_{com} [e]	E_{int} [eV]
B3LYP/LANL2DZ	-	-	-	-	-	-	-	-
B3LYP-GD3/LANL2DZ	H-O	2.382	2.380	0.001	H:0.243	O:-0.601	0.005	-0.503
	S-C	2.985	2.984	0.001	S:-0.274	C:0.394		
	S-H	2.849	2.827	0.022	S:-0.274	H:0.266		
B3LYP/SDD	Au-H	2.925	2.882	0.043	Au:0.152	H:0.191	0.340	-1.149
	Au-O	2.309	2.309	0.000	Au:0.358	O:-0.879		
	Au-O	2.101	2.100	0.001	Au:0.333	O:-0.670		
B3LYP-GD3/SDD	H-O	2.215	2.215	0.000	H:0.279	O:-0.713	0.023	-1.231
	S-H	1.965	1.965	0.000	S:-0.232	H:0.485		
	Au-O	2.274	2.273	0.001	Au:0.303	O:-0.868		
	Au-O	3.101	3.101	0.000	Au:0.303	O:-0.516		
	H-O	2.714	2.713	0.001	H:0.264	O:-0.516		

En resumen, al igual que en la interacción con los nucleótidos, en los dinucleótidos se observa con todos los métodos que los complejos de oro se optimizan en forma de L, igualmente, los métodos con dispersión predicen un número mayor de contactos, obteniéndose de igual forma, que la energía de interacción por contacto es mayor en los métodos sin dispersión (entre 15 y 1 kcal/mol) que en los métodos con dispersión (entre 7 y 2 kcal/mol). Finalmente, en todas las interacciones se predice que la transferencia de carga es hacia la nucleobase, excepto en la interacción con el dinucleótido de guanina y citosina, donde encontramos que la transferencia de carga es hacia el dinucleótido.

CONCLUSIONES

Al analizar las optimizaciones de los complejos de oro, las nucleobases y las secuencias de 5 nucleótidos, encontramos que los métodos que incluyen el funcional B3LYP son más eficientes que el funcional GGA y el PBE0, por lo cual, en el estudio de las interacciones de los complejos con las secuencias de nucleótidos usamos los métodos con el funcional B3LYP, sin y con término de dispersión de Grimme.

Realizando la optimización de los complejos de oro con 12 métodos distintos, y partiendo de 4 configuraciones base, se predicen diferentes isómeros como mínimos de energía dependiendo del funcional y la base usada, sin embargo, cabe destacar que las energías relativas calculadas indican que al menos 4 isómeros podrían estar conviviendo en una muestra experimental.

Del mismo modo, no se observan grandes diferencias en las propiedades calculadas para las nucleobases con los 6 diferentes métodos empleados, ajustándose bien a los resultados reportados en la literatura, a excepción de la brecha HOMO-LUMO.

También, observamos que la menor carga negativa la encontramos en el amino (NH_2) en las nucleobases adenina, guanina y citosina; en el uracilo la encontramos en uno de los átomos de oxígeno y en la timina, la menor carga negativa se encuentra en el grupo metilo (CH_3). Por otro lado, se predice que en los sistemas nucleobase-complejo de oro, las nucleobases se comportaran como donadoras de carga, al obtener valores menos negativos del potencial químico.

Encontramos que las cadenas ricas en purinas tienen una energía de enlace mayor, lo que señala una mayor estabilidad en éstas, lo que podría explicar el por qué de la tendencia evolutiva sugerida en la referencia [4]. También, vemos en los métodos que incluyen el término de dispersión un “cuasi-apilamiento” en las nucleobases, favoreciendo una columna en forma helicoidal.

Asimismo, al acercar los complejos de oro a las nucleobases y secuencias de nucleótidos, se predicen interacciones más intensas cuando los complejos de oro se optimizan en forma de L. De igual forma, encontramos que los valores de la energía de interacción por contacto son mayores con los métodos que no incluyen el término de dispersión. Por otro lado, de acuerdo con nuestra estimación de la energía de interacción complejo-secuencia, las interacciones más intensas se presentan en los sistemas nucleobase-complejo, siendo la más energética la citosina-complejo de oro predicha en un amplio intervalo (46-62 kcal/mol) dependiendo del método empleado. Para el caso de los nucleótidos, la interacción más fuerte (aproximadamente de 35kcal/mol) se predice para el nucleótido de adenina, mientras que para el resto de los nucleótidos la interacción es del orden de un eV (23kcal/mol). Por último, para las interacciones dinucleótidos-complejo de oro la energía de interacción también es aproximadamente de un eV (23kcal/mol), excepto para el dinucleótido de uracilo, que se predicen en el intervalo de 5-12 kcal/mol. Entonces, en una primera aproximación podemos concluir que se podría lograr una interacción igualmente fuerte en cualquiera de las regiones 1, 2 y 3 localizadas en torno al DIS o con el mismo bucle del DIS dada su constitución. También concluimos que al simular una interacción con solo una nucleobase podríamos estar sobreestimando la intensidad de dicha interacción.

En general, concluimos que en este tipo de sistemas que la transferencia de carga será con mayor probabilidad hacia el complejo, lo cual es compatible con la hipótesis del carácter donador de las nucleobases, ya que los valores obtenidos del potencial químico son mayores (menos negativos) en estas, aunque observamos discrepancias en las interacciones con citosina (nucleobase) y guanina-citosina (dinucleótido), en las cuales, la transferencia de carga es hacia la nucleobase y dinucleótido respectivamente.

Por último, debe señalarse que el ARN del virus realmente se encuentra inmerso en una solución salina, así que una posible perspectiva para este trabajo es estudiar estos sistemas en solución y verificar si las interacciones aquí predichas se mantienen. Asimismo, se podrían agregar a los extremos de las secuencias aquí analizadas secuencias de hasta 2 nucleótidos, mantenerlos fijos durante la optimización y estudiar los posibles efectos de borde, así como en las interacciones aquí mostradas.

Bibliografía

- [1] S. J. Bernes-Price and A. Filipovska. *Metallomics*, 3:855, 2011.
- [2] P. N. Fonteh, F. K. Keter, and D. Meyer. *Biometals*, 23:185, 2010.
- [3] UNESCO. *Estrategia de la UNESCO sobre la educación para la salud y el bienestar: contribución a los objetivos de desarrollo sostenible*, Noviembre 2016.
- [4] N. van Bel, A. T. Das, and B. Berkhout. *J. Virol.*, 88:1870, 2014.
- [5] C. F. Shaw. *Chem. Rev.*, 99:2589, 1999.
- [6] B. Assadollahzadeh and P. Schwerdtfeger. *J. Chem. Phys.*, 131:064306, 2009.
- [7] G. A. Bishea and M. D. Morse. *J. Chem. Phys.*, 95:5646, 1991.
- [8] H. Grönbeck, M. Walter, and H. Häkkinen. *J. Am. Chem. Soc.*, 128:10268, 2006.
- [9] J. A. S. Howell. *Polyhedron*, 25:2993, 2006.
- [10] B. M. Barngrover and C. M. Aikens. *J. Phys. Chem*, 115:11818, 2011.
- [11] V. Barone. *J. Chem. Phys.*, 122:014108, 2005.
- [12] T. Fornaro, M. Biczysko, S. Monti, and V. Barone. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 16:10112, 2014. Electronic Supplementary Information.
- [13] E. Nir, Janzen CH., Imhof P, K. Kleinermmanns, and de Vries M. S. *The Journal of Chemical Physics*, 115:4604, 2001.
- [14] P. Hohenberg and W. Kohn. *Phys. Rev.*, 136:B864, 1964.
- [15] W. Kohn and L. J. Sham. *Phys. Rev.*, 140:A1133, 1965.
- [16] R. G. Parr and W. Yang. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, 1989.
- [17] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof. *Phys. Rev. Lett.*, 77:3865, 1996.
- [18] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, and M. J. Frisch. *The Journal of Physical Chemistry*, 98:11624, 1994.
- [19] S. H. Vosko, L. Wilk, and M. Nusair. *Can. J. Phys.*, 58:1200, 1980.
- [20] A. D. Becke. *J. Chem. Phys.*, 98:5648, 1992.

- [21] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr. *Phys. Rev.*, 37:785, 1988.
- [22] C. Adamo and V. Barone. *J. Chem. Phys.*, 110:6158, 1999.
- [23] J. M. Standard. Basis sets for molecular orbital calculations. 2015.
- [24] R. F. W. Bader. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press: Oxford, 1990.
- [25] S. Grimme, J. Antony, T. Schwabe, and C. Mück-Lichtenfeld. *Org. Biomol. Chem.*, 5:741, 2006.
- [26] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg. *J. Chem. Phys.*, 132:154104, 2010.
- [27] B. A. Pierce. *Genetics, a Conceptual Approach*. W. H. Freeman and Company, fourth edition, 2012.
- [28] P. Pyykkö. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41:3573–3578, 2002.
- [29] P. J. Hay and W. R. Wadt. *The Journal of Chemical Physics*, 82:270, 1985.
- [30] P. Schwerdtfeger, M. Dolg, W. H. Eugen Schwarz, G. A. Bowmaker, and P. D. W. Boyd. *The Journal of Chemical Physics*, (91):1762, 1989.
- [31] G. A. Petersson and M. A. Al-Laham. *The Journal of Chemical Physics*, 94:6081, 1991.
- [32] M. J. Frisch et al. Gaussian-09 Revision D.01. Gaussian Inc. Wallingford CT 2016.
- [33] Tian Lu and Feiwu Chen. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *J. Comput. Chem.*, 35:580–592, 2012.
- [34] P. Gruene, D. M. Rayner, B. Redlich, A. F. G. van der Meer, J. T. Lyon, G. Meijer, and A. Fielicke. *Science*, 321:674, 2008. Supporting Online Material.
- [35] B. Molina, J. R. Soto, and A. Calles. *Rev. Mex. Fis.*, 54:314, 2008.
- [36] H. Häkkinen and U. Landman. *Phys. Rev. B*, 62:2287, 2000.
- [37] S. S. Pathaneni and G. R. Desiraju. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, page 319, 1993.
- [38] R.F. W. Bader, T. T. Nguyen-Dang, and Y. Tal. *Rep. Prog. Phys.*, 44:893, 1981.
- [39] V. Labet, C. Morell, V. Tognetti, O. A. Syzgantseva, L. Joubert, N. Jorge, A. Grand, and J. Cadet. *Springer International Publishing Switzerland*, 38:35, 2014.
- [40] Howell J. A. S. *Polyhedron*, 25:2993–3005, 2006.
- [41] Kacprzak K. A., Lopez-Acevedo O., Häkkinen H., and Grönbeck. *J. Phys. Chem C*, 114(32):13571–13576, 2010.
- [42] J. MacNaughton, A. Moewes, and E. Z. Kurmaev. *J. Phys. Chem. B*, 109(16):7749–7757, 2005.
- [43] B. I. Dunlap, H. L. Yu, and P. R. Antoniewicz. *Phys. Rev. A*, 25:7, 1982.
- [44] M. Prakash, G. Chambaud, M. Mogren Al-Mogren, and M. Hochlaf. *J. Mol. Model.*, 20:2534, 2014.