

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

---

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

---

SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LOS  
MECANISMOS MOLECULARES DE LAS MUTACIONES  
PUNTUALES EN ADN, INDUCIDA POR LA  
MODIFICACIÓN OXIDATIVA DE LA GUANINA

Tesis presentada al

**Colegio de Física**

como requisito parcial para la obtención del grado de

**Licenciado en Física**

por

Carlos Morante Méndez

asesorada por

Dr. Eduardo González Jiménez y Dra. Alexandra Deriabina.

Puebla Pue.  
Diciembre 2013



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

---

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

---

SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LOS  
MECANISMOS MOLECULARES DE LAS MUTACIONES  
PUNTUALES EN ADN, INDUCIDA POR LA  
MODIFICACIÓN OXIDATIVA DE LA GUANINA

Tesis presentada al

**Colegio de Física**

como requisito parcial para la obtención del grado de

**Licenciado en Física**

por

Carlos Morante Méndez

asesorada por

Dr. Eduardo González Jiménez y Dra. Alexandra Deriabina.

Puebla Pue.  
Diciembre 2013



**Título:** SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LOS  
MECANISMOS MOLECULARES DE LAS MUTACIONES  
PUNTUALES EN ADN, INDUCIDA POR LA MODIFICACIÓN  
OXIDATIVA DE LA GUANINA

**Estudiante:** CARLOS MORANTE MÉNDEZ

COMITÉ

---

Dr. Valery Poltev  
Presidente

---

Dra. Dolores García Toral  
Secretario

---

Dr. Adrián Hernández Santiago  
Vocal

---

Mtro. Raúl Cuellar del Águila Nombre  
Suplente

---

Nombre  
Suplente



# Índice general

<b>Lista de abreviaturas</b>	<b>IX</b>
<b>Introducción</b>	<b>XI</b>
0.1. Objetivos generales . . . . .	XI
<b>1. Estructura de los fragmentos de los ácidos nucleicos</b>	<b>1</b>
1.1. Componentes estructurales del ADN y ARN . . . . .	2
1.2. Estructuras del ARN . . . . .	5
1.3. Estructura de las bases nucleotídicas . . . . .	5
1.4. Conformación de la ribosa y desoxirribosa . . . . .	5
1.5. Nucleósidos y nucleótidos . . . . .	8
1.6. Enlace de hidrógeno . . . . .	8
1.7. Bases canónicas y pares de bases . . . . .	11
1.8. Bases modificadas . . . . .	12
1.9. La 8-oxoguanina como factor mutagénico . . . . .	13
<b>2. Metodología para el estudio de la interacción entre bases del ADN</b>	<b>15</b>
2.1. Mecánica Molecular . . . . .	15
2.2. El campo de fuerzas de interacción enlazante . . . . .	16
2.3. El campo de fuerzas. De interacción no enlazante . . . . .	17
2.4. Campo de fuerzas de Poltev . . . . .	19
2.5. Minimización Energética y Optimización Geométrica . . . . .	20
2.5.1. Métodos derivativos de orden uno o métodos del gradiente . . . . .	21
2.5.2. Método de segunda la derivada . . . . .	23
<b>3. Formación de pares de bases incorrectas con la base modificada 8-oxoGuanina</b>	<b>25</b>
3.1. Pares de bases de 8-oxoGuanina con las bases purinas (G y A) del ADN. . . . .	25
3.2. Pares de bases de 8-oxoG con las bases pirimidinas (C y T) . . . . .	28
<b>4. Conclusiones</b>	<b>35</b>



# Índice de figuras

1.1. Conformaciones estructurales de la doble hélice del ADN. Formas A, B y Z en orden de aparición de izquierda a derecha . . . . .	2
1.2. Estructura de la molécula de azúcar de los ácidos nucleicos . . . . .	3
1.3. Estructura de un segmento polinucleotídico de ADN . . . . .	4
1.4. Estructura lineal del ARN mensajero y estructura plegada cruciforme del ARN de transferencia y ribosomal. . . . .	6
1.5. Las bases nitrogenadas pueden ser de dos tipos. Pirimidinas: C, T y U y Purinas: A y G. . . . .	7
1.6. Conformaciones E (del inglés, Envelope) y T (Twist) de la molécula de azúcar. . . . .	8
1.7. Estructura de un nucleótido: base nitrogenada, un azúcar ribosa y un grupo fosfato. . . . .	9
1.8. Conformaciones syn y anti en un nucleótido. (Izquierda) Posibles rotaciones en la cadena del nucleótido. (Derecha) Definición de las conformaciones syn y anti . . . . .	10
1.9. Dipolo formado debido a la condición polar de la molécula necesario, para la formación de enlaces de hidrógeno. . . . .	11
1.10. Pares de bases de Watson y Crick. Las líneas punteadas indican los enlaces de hidrógeno. . . . .	12
1.11. Estructura de la base modificada 8-oxoGuanina. . . . .	13
1.12. Estructura del par 8-oxoG(syn): A en un fragmento de ADN. . . . .	14
2.1. Representación gráfica de los términos del potencial usado en MM. . . . .	16
2.2. Gráficas de las distancias $r_{i,j}$ contra la energía de interacción $E_{i,j,V_{dw}}$ entre dos átomos. La curva punteada de color negro representa la interacción debida a las fuerzas repulsivas, la curva de color verde representa la interacción debida a las fuerzas atractivas y la curva de color rojo es la resultante de las dos anteriores y corresponde a la ec. 2.3 . . . . .	19
2.3. Trayectoria de oscilación para la búsqueda de del mínimo en una superficie . . . . .	22
3.1. Estructuras de mínima energía de los pares A:8-oxoG con geometrías cercanas a los pares de W-C. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.1. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno y la línea continua son las distancias entre los C1'-C1' de donde se une el azúcar. . . . .	26

3.2. Estructuras de mínima energía de los pares G:8-oxoG con geometrías cercanas a los pares de W-C. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.2. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno y la línea continua son las distancias entre los carbonos C1'-C1' donde se une el azúcar. . . . .	28
3.3. Estructuras de mínima energía de los pares C:8-oxoG con geometrías cercanas a los pares de W-C. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.3. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno y la línea continua son las distancias entre los C1'-C1' donde se une el azúcar. . . . .	31
3.4. Estructuras de mínima energía de los pares T:8-oxoG con geometrías cercanas a los pares de W-C. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.4. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno y la línea continua son las distancias entre los C1'-C1' donde se une el azúcar. . . . .	31
3.5. Estructuras de máxima energía de pares A:8oxoG, C:oxoG, G:oxoG y T:8-oxoG con geometrías apiladas y perpendiculares. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.5. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno. . . . .	34

# Índice de tablas

2.1. Tipos de átomos que se consideraron en el Potencial de Poltev para cálculos de ácidos nucleicos . . . . .	20
3.1. Energías de interacción (kcal/mol) y características geométricas ( $\text{Å}$ , $^\circ$ ) de los mínimos de energía de los pares de base de Adenina con 8-oxoG, mínimos de energía planos (PA) y semiplanos (SA). . . . .	27
3.2. Energías de interacción (kcal/mol) y características geométricas ( $\text{Å}$ , $^\circ$ ) de los mínimos de energía de los pares de bases de Guanina con 8-oxoG, mínimos de energía planos (PG) y semiplanos (SG). . . . .	29
3.3. Energías de interacción (kcal/mol) y características geométrica ( $\text{Å}$ , $^\circ$ ) de los mínimos de energía de los pares de bases de Citosina con 8-oxoG, mínimos de energía planos (PC) y semiplanos (SC). . . . .	30
3.4. Energías de interacción (kcal/mol) y características geométrica ( $\text{Å}$ , $^\circ$ ) de los mínimos de energía de los pares de bases de Timina con 8-oxoG, mínimos de energía planos (PT) y semiplanos (ST). . . . .	32
3.5. Estructuras de mínima energía de pares A:8-oxoG, C:8-oxoG, G:8-oxoG y T:8-oxoG con geometría apilada y perpendicular. . . . .	33



# Lista de abreviaturas

**A** Adenina

**C** Citosina

**G** Guanina

**T** Timina

**AN** Ácidos Nucleicos

**MM** Mecánica Molecular

**MC** Mecánica Cuántica

**8-oxoG** 8-oxoGuanina

**W-C** Watson-Crick



# Introducción

Las alteraciones químicas de los componentes del ADN conducen a errores en la matriz que dirige la biosíntesis de los ácidos nucleicos y en consecuencia lleva a mutagénesis y cancerogénesis. Un gran número de modificaciones de los ácidos nucleicos son el resultado de la acción de químicos o radiación sobre los ácidos nucleicos. Un tipo de modificación de la base que probablemente es el más importante en mutagénesis, cancerogénesis y envejecimiento es la transformación oxidativa de la guanina a la 8-oxoGuanina (8-oxoG), bajo la influencia de radiación de otros factores endógenos y exógenos [1, 2]. Esta base se mantiene dentro de la doble hélice, durante la replicación los nucleosidos de 8-oxoG adopta la conformación *syn* y posibilita al par incorrecto purina-purina (8-oxoG(*syn*):A), produciendo una mutación en la siguiente replicación [3]. En este trabajo utilizando los métodos de la mecánica molecular con el potencial empírico de Poltev [4], calculamos todos los posibles complejos de pares de bases formados de la 8-oxoG con todas las bases canónicas del ADN. Dentro de las estructuras obtenidas encontramos el par 8-oxoG(*syn*):A reportado en la literatura, reportamos otros mínimos de energía con características similares. Este trabajo sienta las bases para realizar cálculos con los métodos más exactos de mecánica cuántica para los mínimos que reportamos. La tesis se estructura de la siguiente manera. En el primer capítulo realizamos una revisión de la estructura de los ácidos nucleicos y sobre todo de la base modificada 8-oxoG. En el capítulo 2 se expone la metodología que se utiliza, que es la mecánica molecular. En el último capítulo se presentan los resultados y se hace una discusión de ellos, en este se presentan mínimos de interacción con posibilidades de formar pares de bases erróneos, siendo esta última parte de la conclusión de este trabajo.

## 0.1. Objetivos generales

Calcular y analizar los posibles complejos de pares de bases formados con 8-oxoG y las bases canónicas del ADN, utilizando los métodos Mecánica Molecular



# Capítulo 1

## Estructura de los fragmentos de los ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos (AN) son macromoléculas que se encuentran en los núcleos de las células. Fueron descubiertas por Johan Friedrich Miescher en el año de de 1869 cuando se aisló de los núcleos de las células una sustancia ácida a la que se llamó nucleína, nombre que posteriormente se cambió a ácido nucleico. Debido a su composición química los ácidos nucleicos se clasifican en dos tipos: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico(ARN), localizados en el citoplasma. Su estructura general está conformada por nucleósidos, moléculas compuestas por una base nitrogenada unida a una molécula de azúcar (ribosa o desoxirribosa), que a su vez se une a un grupo fosfato formando la unidad química conocida como nucleótido. La funcionalidad del ADN es la más importante debido al papel que juega como portadora del código genético que contiene toda la información necesaria para que un organismo lleve a cabo todas sus funciones. El ADN se encuentra alojado en el núcleo de la célula. Mediante dos procesos consecutivos: *transcripción y procesamiento*; la información contenida en el ADN pasa al citoplasma, luego en los ribosomas tiene el último proceso, la traducción, la cual da lugar a la creación de una proteína. El ADN también proporciona los mecanismos para la autoreplicación. Estructuralmente el ADN es una hélice doble formada por dos cadenas de polinucleótidos complementarias, cada cadena contiene un conjunto de nucleósidos conectados uno con otro por medio de un grupo fosfato. A pesar del importante papel en la diversidad química del ADN, se trata de una molécula sorprendentemente simple y está limitada a la combinación de cuatro posibles bases nitrogenadas (Adenina, Citosina, Guanina y Timina) a lo largo de la cadena de polinucleótidos. Una de las fuentes de estabilización de la doble hélice depende en gran medida de la manera en que una de las moléculas que componen al ADN interaccionan. El nivel de hidratación de las bases de ADN también contribuye en gran medida a que la doble hélice se mantenga. Una capa de hidratación alrededor del ADN permite neutralizar las interacciones dispersivas entre los grupos fosfatos cargados negativamente que se encuentran en el esqueleto del ADN. El ADN es la molécula biológica más importante pues es portadora de la información genética que regula todos los procesos biológicos necesarios para que se lleve a cabo la vida. Dicho papel se cumple gracias a la gran riqueza estructural de esta molécula. Se han encontrado tres familias estructurales A, B y Z (ver Fig.1.1). Hasta ahora no existe explicación para determinar los factores, sean internos o externos, que

# CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

## 1.1. COMPONENTES ESTRUCTURALES DEL ADN Y ARN

---

producen estas conformaciones. La cadena de azúcar-fosfato es la contribución principal de la estructura tridimensional de cadena única del ADN.

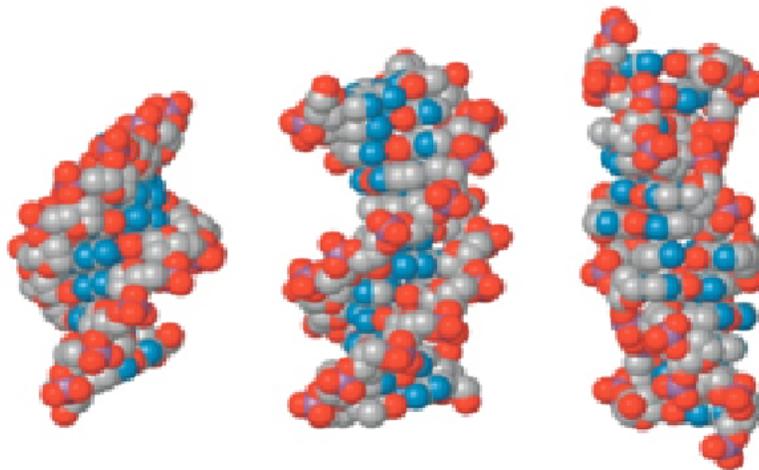


Figura 1.1: *Conformaciones estructurales de la doble hélice del ADN. Formas A, B y Z en orden de aparición de izquierda a derecha*

### 1.1. Componentes estructurales del ADN y ARN

El ARN y el ADN se componen de azúcares con cinco átomos de carbono (D-ribosa en ARN y D-2-desoxirribosa en el ADN) unidos por grupos fosfatos diesterificados. Un grupo fosfato une la posición 3' de una azúcar con la posición 5' del siguiente azúcar (Fig. 1.2 y 1.7). A la posición 1' de cada azúcar está unida una base aromática nitrogenada. La diferencia química principal entre el ADN y ARN es la identidad del azúcar. La ribosa tiene un grupo hidroxilo (-OH) en la posición 2', mientras que la 2-desoxirribosa tiene sólo un átomo de hidrógeno en esta posición (ver Fig. 1.2). Esta diferencia inmediata es que el ADN tiene como bases Adenina(A), Citosina(C), Guanina(G) y Timina(T), en cambio en ARN A, C, G y Uracilo (U), otra es que el ADN tiene el mismo contenido de A que T y el contenido de C que G (reglas de Chargaff), la cantidad de purinas en ADN es igual a la cantidad de pirimidinas. El ARN no cumple con las reglas de Chargaff. El peso molecular del ADN es generalmente mayor que el del ARN, la configuración espacial del ADN es la de una doble hebra helicoidal, mientras que el ARN está formado por, casi siempre, por una sola hebra lineal.

La estructura secundaria del ADN fue establecida por el método roentgenográfico en los trabajos de Watson, Crick y Wilkins. Se trata de un modelo de espiral doble, constituida por dos cadenas polinucleótidas enrolladas entre sí alrededor de un eje imaginario a la manera de una escalera caracol, donde el sentido de giro corresponde con el sentido a las manecillas del reloj. Esta disposición se denomina plectonémica, los escalones de la metafórica escalera serían los pares de bases unidas por puentes de hidrógeno. Los carbonos

# CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

## 1.1. COMPONENTES ESTRUCTURALES DEL ADN Y ARN

---

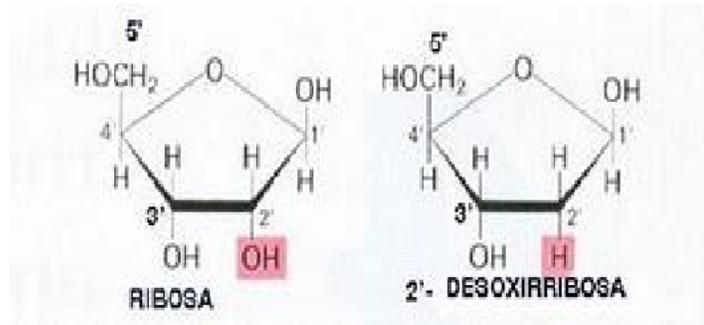


Figura 1.2: Estructura de la molécula de azúcar de los ácidos nucleicos

del anillo de azúcar (ribosa y desirribosa) 5'- 3' donde se une los fosfatos determinan la direccionalidad de las cadenas, nos permiten advertir que la direccionalidad en las dos cadenas complementarias es opuesta (Fig. 1.3). Los surcos mayor y menor son formados por los giros de la espiral plectonémica. Las bases son apiladas de la hélice cilíndrica, este apilamiento provee una estructura regular y ordenada de la doble hélice tal que las azúcares y los grupos fosfatos se encuentren en la parte externa formando una especie de columna vertebral para la hélice.

La molécula de los ácidos nucleicos es muy grande en longitud (existen 4m de ADN en un espacio nuclear de aproximadamente  $5\mu$ ), es clara la existencia de pliegue y enrollamientos de cadenas formadas por decenas o miles de nucleótidos, implica que la molécula sea extremadamente flexible. Algunos rasgos estructurales encontrados en el ADN:

*Doblez.* Se entiende como una flexión demasiado repentina en el eje de la doble hélice.

*Bucle.* La ruptura de enlaces hidrógeno en varios pares de bases y la separación de las cadenas de nucleótidos producen bucles de varios tamaños.

*Breathing.* El rompimiento temporal de enlaces de hidrógeno es causado por la rápida rotación de una base en el par, haciendo accesibles los átomos de hidrógeno de los grupos NH (en G y T) y permitiéndoles ser intercambiados con protones vecinos en la presencia de catálisis.

*Estructura Criciforme.* En la presencia de secuencias palindrómicas autocomplementarias (A...GA'...G') separadas por varios pares de bases, se puede formar una cruz por un intercambio de complementariedad.

*Apariencia en forma de Z.* Los cambios conformacionales son generalmente causados por contrastes dados en el medio o por moléculas en sí mismas, pero también pueden ser un detonador para las flexiones de ligamentos específicos del ADN. Esta variedad se origina por la alternativa *syn* y *anti*, de pares de secuencias de ser interpretada (Fig.1.1).

*Intercalaciones.* Una molécula con un anillo plano aromático puede ser intercalada en

**CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS  
ÁCIDOS NUCLEICOS**  
1.1. COMPONENTES ESTRUCTURALES DEL ADN Y ARN

---

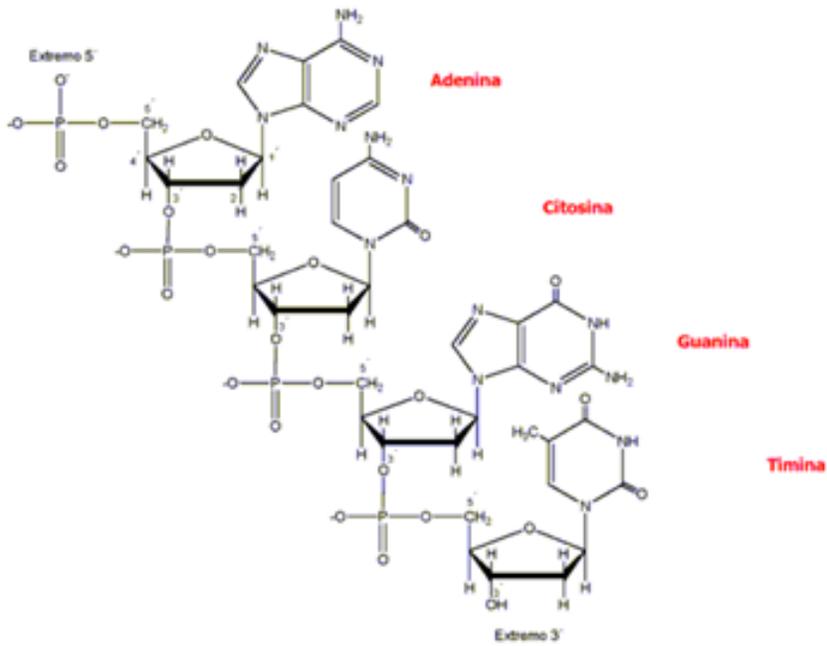


Figura 1.3: Estructura de un segmento polinucleotídico de ADN

# CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

## 1.2. ESTRUCTURAS DEL ARN

---

el ADN, es decir, deslizando entre pares de bases.

*Hélices de tres y cuatro hebras.* Secuencias alternativas del tipo (dTdC)<sub>n</sub> y (dAdG)<sub>n</sub> localizados en plasmas supercoloidales negativos y colocados en un medio de PH <7. Hélices triples y un doble son formados en el ADN se ha demostrado in vitro.

## 1.2. Estructuras del ARN

La cadena fosfodiéster del ARN puede doblarse en si misma y crear regiones de hélice doble separadas por bucles simples. ARN con estructura de hélice doble toman una estructura de la forma A y la ribosa tienen una conformación C3'-endo. El grupo 2'-OH puede formar enlaces de hidrógeno con el átomo O4' de la ribosa, 3' colindante la cual estabiliza y endurece la estructura.

*ARN mensajero (ARN<sub>m</sub>).* Es la estructura primaria y transporta la información necesaria para la síntesis específica de proteínas.

*ARN ribosomal (ARN<sub>r</sub>).* Presenta cadenas de estructura tanto secundaria como terciaria, forma parte de las subunidades ribosómicas cuando se une con muchas proteínas y están vinculados a la síntesis de ellas.

*ARN de transferencia (ARN<sub>t</sub>).* Son moléculas que poseen zonas de estructura secundaria, adquiriendo aspecto de bucles u hoja de trébol los plegamientos pueden ser tan complejos que adquieren aspectos que adquieren estructura terciaria. Su función es unir aminoácidos y transportarlos hasta el ARN<sub>m</sub> para la síntesis de proteína. Estas estructuras se presentan en la figura 1.4.

## 1.3. Estructura de las bases nucleotídicas

Las bases púricas tienen la estructura fundamental del heterociclo purina. Las bases pirimidínicas derivan del anillo de pirimidina. Las bases púricas que se encuentran en los AN (tanto ADN como ARN) son la A la G. Las bases pirimidínicas de los AN son U y C en ARN, T y C en el ADN (Fig.1.5)

La diferente ubicación de grupos aceptores y donadores de electrones (puentes de hidrógeno) da a las bases su identidad estructural única que les permite servir como portadores de la información genética. Los átomos de hidrógeno de los grupos amino proveen donadores de enlaces de hidrógeno, mientras que los átomos de oxígeno de los grupos carbonil y los nitrógenos de los anillos aportan aceptores de hidrógeno. La naturaleza aromática de los anillos se debe a que son moléculas planares rígidas, esta planaridad es importante en la organización de las bases dentro de la hélice ya que permite apilarse uniformemente.

## 1.4. Conformación de la ribosa y desoxirribosa

El origen de la ribosa (o desoxirribosa) en la síntesis bioquímica de las purinas y pirimidinas es el 5-fosforribosil pirofosfato el cual es un derivado del  $\alpha$ -D-ribosa-5-fosfato. Los anillos tanto de purinas como de pirimidinas son sintetizados en el anillo  $\beta$ -D-ribosa. El azúcar del ADN es una de las partes más flexibles y dinámicas de la molécula, si tenemos un átomo no-coplanar al plano (no está en el mismo plano) nos referimos a una

CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS  
ÁCIDOS NUCLEICOS  
1.4. CONFORMACIÓN DE LA RIBOSA Y DESOXIRRIBOSA

---

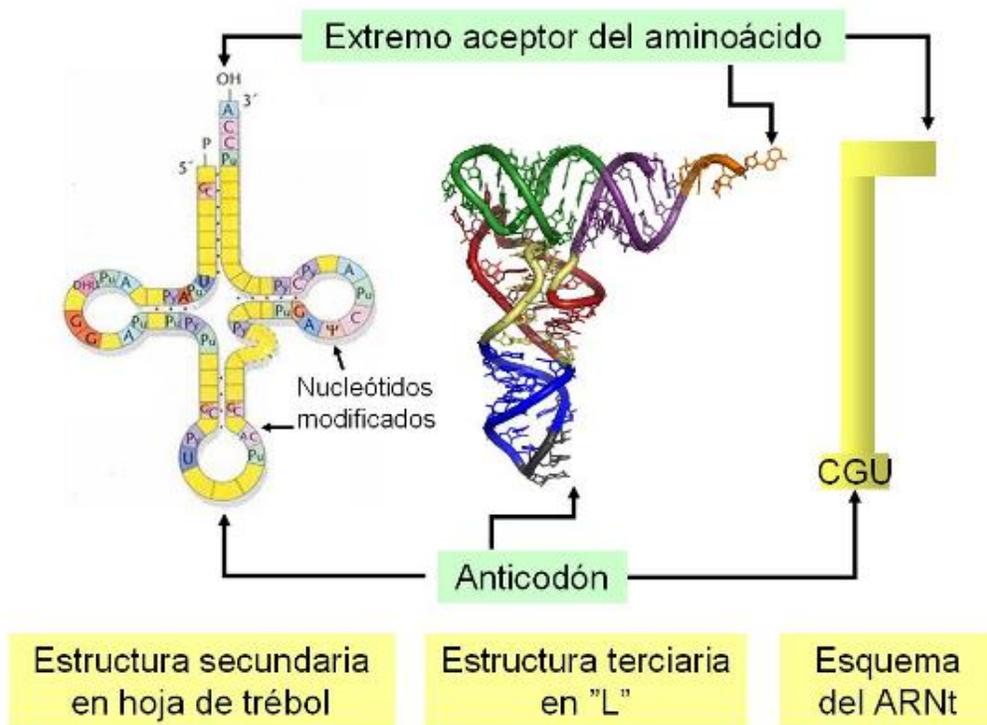


Figura 1.4: Estructura lineal del ARN mensajero y estructura plegada cruciforme del ARN de transferencia y ribosomal.

**CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS  
ÁCIDOS NUCLEICOS**  
1.4. CONFORMACIÓN DE LA RIBOSA Y DESOXIRRIBOSA

---

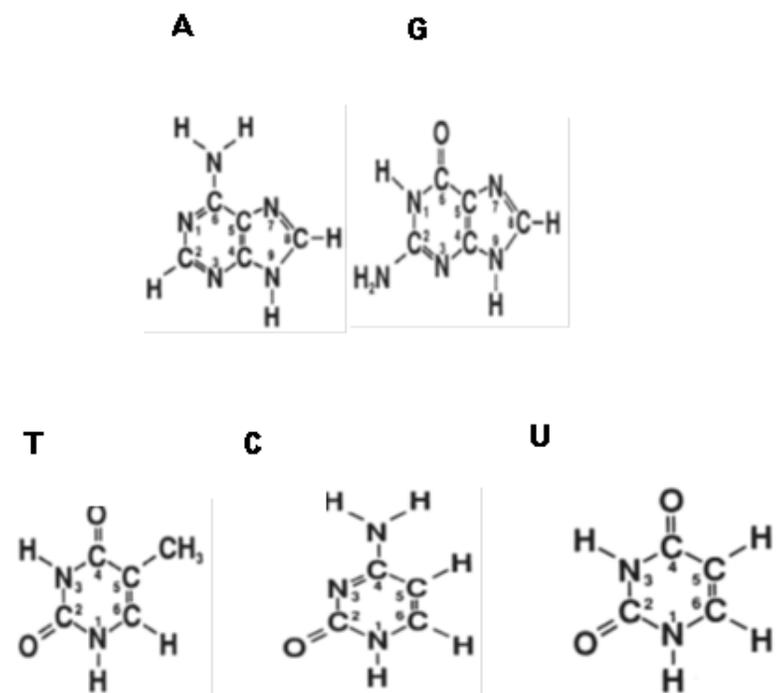


Figura 1.5: Las bases nitrogenadas pueden ser de dos tipos. Pirimidinas: C, T y U y Purinas: A y G.

# CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

## 1.5. NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

conformación de sobre (forma E) y con dos átomos desplazados del plano, tendremos una conformación torcida o de giro (forma T) y sólo es posible en la desoxirribosa. Debido a que tienen un anillo aromático de cinco átomos, se pueden conseguir 10 conformaciones E y 10 T (Fig.1.6).

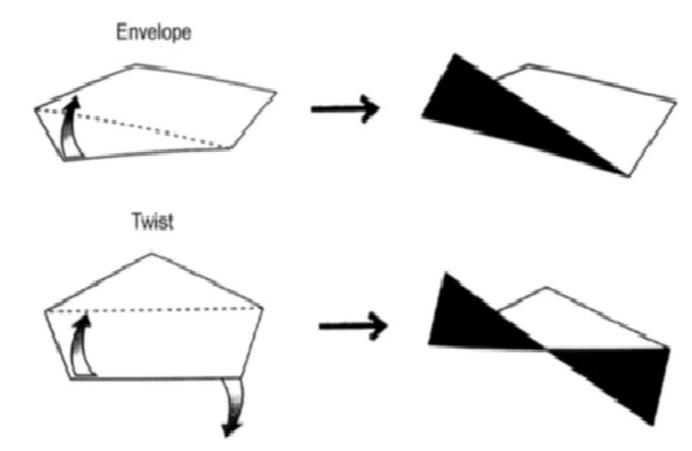


Figura 1.6: Conformaciones E (del ingles, *Envelope*) y T (*Twist*) de la molécula de azúcar.

## 1.5. Nucleósidos y nucleótidos

Nucleósido, es el nombre que se le da a la unión de moléculas, una base nitrogenada y un azúcar. El término nucleótido se refiere a la combinación de una base, un azúcar y un grupo fosfato.

Los nucleótidos, se encuentran tanto en el ADN como en el ARN. El enlace entre el azúcar y la base es llamado glucosídico tal que ésta última es libre de rotar alrededor de él. Las dos conformaciones estándar de las bases alrededor del enlace glucosídico son *syn* y *anti* (Fig.1.8).  $\chi$  es el ángulo de rotación alrededor del enlace C-N ( $C1'-N9$  para purinas y  $C4'-N1$  para pirimidinas) y se define la orientación de las bases respecto al azúcar. Cuando  $\chi$  es aproximado a  $180^\circ$  se tiene una conformación *syn* y cuando está en el rango  $-90^\circ < \chi < 90^\circ$  es llamado *anti*.

En el ADN y ARN los nucleótidos individuales se unen por un enlace 3'-5'fosfodiéster. Un polinucleótido corto donde el átomo de carbono 3' del azúcar de un nucleótido se une, por medio de un fosfato, al átomo de carbono del ADN por medio de una enzima ADN-polimerasa. El enlace es el mismo en el ARN y es formado por la ARN-polimerasa.

## 1.6. Enlace de hidrógeno

El puente de hidrógeno (H) es un enlace muy fuerte se forma por la interacción de átomos de hidrógeno con moléculas covalentes polares que contienen hidrógenos unidos a

**CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS  
ÁCIDOS NUCLEICOS**  
1.6. ENLACE DE HIDRÓGENO

---

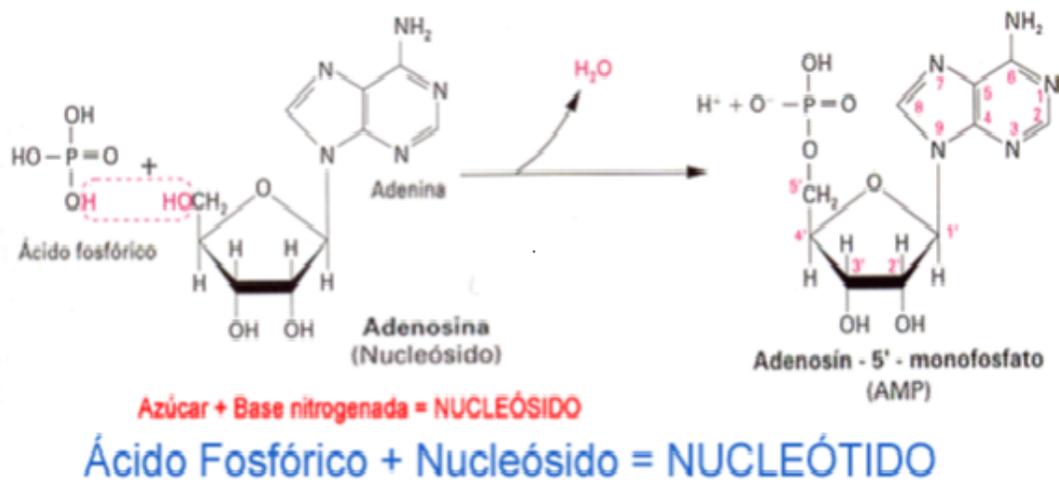


Figura 1.7: Estructura de un nucleótido: base nitrogenada, un azúcar ribosa y un grupo fosfato.

# CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

## 1.6. ENLACE DE HIDRÓGENO

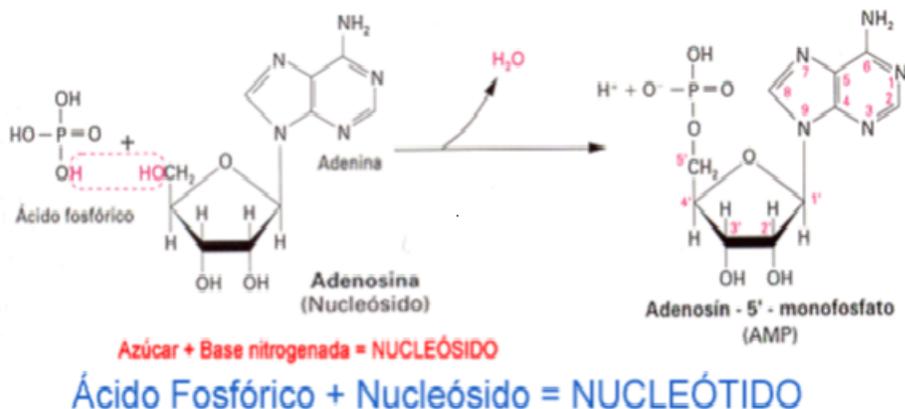


Figura 1.8: Conformaciones *syn* y *anti* en un nucleótido. (Izquierda) Posibles rotaciones en la cadena del nucleótido. (Derecha) Definición de las conformaciones *syn* y *anti*.

átomos electronegativos y que pueden ser Flúor, Oxígeno y Nitrógeno. Se da debido a la carga parcial positiva que adquiere el H y la carga parcial negativa que tiene el F, O, o N. El portón vibrara y encontrara que la propagación de su campo positivo estará interceptado por el campo negativo del par solitario de electrones del otro átomo. Como resultado existirá una fuerza electrostática. Si los átomos atraídos están en diferentes moléculas o dentro de la misma, las fuerzas son intermoleculares; pero si forman parte de la misma molécula, las fuerzas son intramoleculares. A pesar de que los átomos son atraídos por el enlace de hidrógeno se mantienen separados en virtud de las fuerzas de repulsión causadas por los electrones periféricos.

Como es de suponer hay atracción muy fuerte entre electrones solitarios y el protón protegido de una molécula cercana. Los enlaces de hidrógeno tienen propiedades funcionales que son esenciales para los procesos vitales. Son interacciones débiles en comparación con los enlaces covalentes o iónicos, por lo tanto pueden ser encendidos o apagados con las energías que están dentro del rango de las fluctuaciones térmicas a temperaturas de la vida. Esto significa que los procesos que requieren el reconocimiento y la reacción rápida intermolecular pueden ocurrir fácilmente. Interacciones más fuertes con las energías de enlace muy por encima de los alcanzados por enlaces de hidrógeno pueden impedir el flujo de la información biológica y de otros eventos. Por otro lado la debilidad de los enlaces es tal que muchas veces no es suficiente para proporcionar la fuerza y la especificidad necesaria para los procesos biológicos. Esto puede ser sobre llevado porque los enlaces de hidrógeno tienen propiedades vectoriales y son sensibles a la estereoquímica. Si los donantes de enlaces de hidrógenos y los aceptores tienen una geometría en particular, los

# CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

## 1.7. BASES CANÓNICAS Y PARES DE BASES

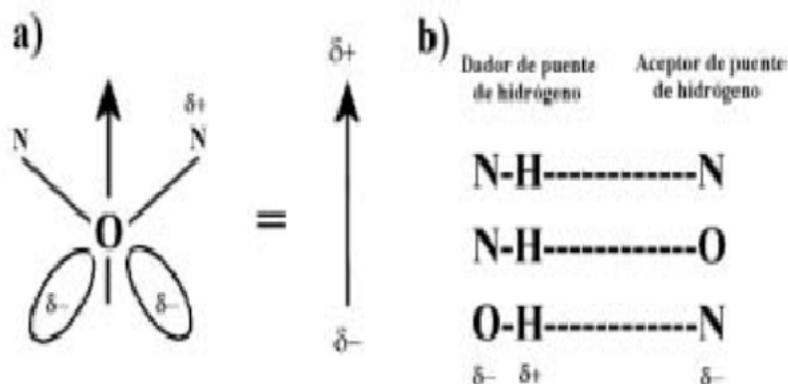


Figura 1.9: Dipolo formado debido a la condición polar de la molécula necesario, para la formación de enlaces de hidrógeno.

enlaces de hidrógeno pueden llegar a ser muy específicos. Las fuerzas débiles de estos enlaces, contribuyen a determinar las formas de grandes moléculas. Es por ello que en las moléculas biológicas, los enlaces de hidrógeno son esenciales para el mantenimiento de las moléculas en un estado activo en el que las reacciones tengan lugar.

### 1.7. Bases canónicas y pares de bases

Las bases se unen de dos formas: Adenina con Timina (A:T) y Guanina con Citosina (G:C) estos pares de bases son llamados pares de Watson y Crick, a esta regla de unión de base se le denomina complementariedad.

A los hidrógenos unidos a los oxígenos y nitrógenos son llamados aceptores de protones. Un estudio teórico demuestra que hay 28 posibles pares de bases, que se forman con las bases normales y con energía mínima [5]. De los diferentes pares de bases se pueden formar con los enlaces de hidrógeno entre los centros hidrofílicos de dos bases vecinas los de mayor importancia son los que tienen lugar en el ADN. Guanina con Citosina (G:C) con tres enlaces de hidrógeno y Adenina con Timina con dos enlaces (A:T). Una característica importante de los pares de Watson y Crick en la doble hélice es su similitud con respecto a la distancia entre los carbonos del enlace glicosil y los ángulos de inclinación con respecto a la horizontal de las bases del par. Esto las posibilita a que solo estos pares construyan una hélice regular sin deformaciones que desestabilizarían a la estructura. Los valores de la distancia para los pares de base A:T es  $10,44\text{\AA}$  y G:C es  $10,72\text{\AA}$  los ángulos  $56,2^\circ$  y  $55,7^\circ$  grados respectivamente [6]. Los átomos de los grupos amino ( $NH_2$ ) proveen enlaces de hidrógeno donadores mientras que los oxígenos del grupo carbonil ( $C=O$ ) y los nitrógenos proveen de enlaces e hidrógenos aceptores.

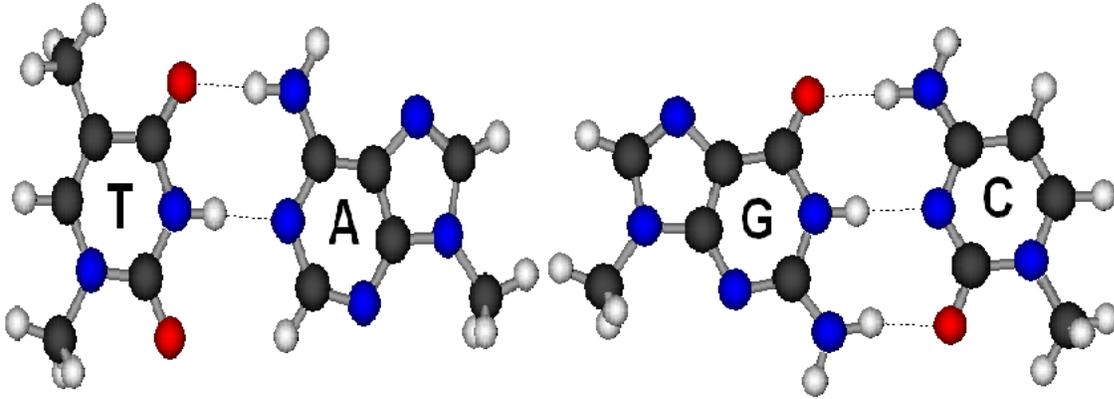


Figura 1.10: Pares de bases de Watson y Crick. Las líneas punteadas indican los enlaces de hidrógeno.

## 1.8. Bases modificadas

La replicación del ADN es muy precisa pero existen errores, el ADN nuevo contiene uno o más nucleótidos cambiados (8-oxoguanina). Esta mutación, puede tener lugar a cualquier zona del ADN. Si esto se produce en la secuencia de un nucleótido que codifica un polipéptido particular, éste puede presentar un aminoácido cambiado en la cadena polipeptídica. Los polipéptidos que distinguen la hemoglobina normal de la hemoglobina de las células falciformes difieren sólo de un aminoácido. Si se produce una mutación en la formación de los gametos, ésta se transmitirá a las siguientes generaciones. La exposición de factores externos afecta la estructura normal de los ácidos nucleicos dándose por diferentes mecanismos como la desaminación, la alquilación y la oxidación. Por desaminación puede ser causado por diferentes sustancias químicas como el ácido nitroso y bisulfato de sodio en condiciones normales o moderadas muy parecidas a condiciones fisiológicas. También lo puede provocar la luz ultra violeta, la irradiación o calentamiento. Las modificaciones ocurren principalmente sobre tres bases A, G y C, convirtiéndolas en hipoxantina, uracil y xantina, después de la desaminación. Las bases con los grupos oxo serán sustituidos con grupos amino, estas a su vez pueden aparearse con bases normales formando pares incorrectos en la secuencia del ADN induciendo mutación. La alquilación de compuestos nitrosos, ha sido detectada en el tabaco fermentado, el tabaco para fumar y en productos de carne ahumada [7]. El proceso de oxidación es causado por factores internos como producto del metabolismo y la radiación.

# CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

## 1.9. LA 8-OXOGUANINA COMO FACTOR MUTAGÉNICO

---

### 1.9. La 8-oxoguanina como factor mutagénico

La 8-oxoG es la más importante y abundante modificación dañina, como producto de la relación oxidativa. Este fue descubierto en 1984 [1] y esta base modificada se diferencia de la Guanina normal, en que se adiciona un oxígeno.

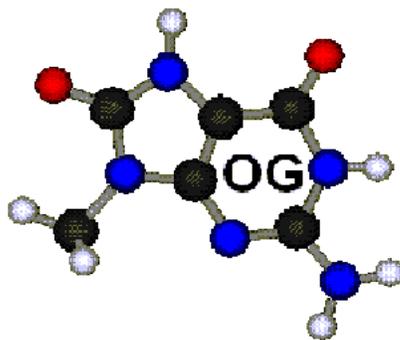


Figura 1.11: Estructura de la base modificada 8-oxoGuanina.

El potencial mutagénico de la 8-oxoG, se refleja en las propiedades de estas al tener una lectura errada del código genético. Al ocurrir y formarse la 8-oxoG, dentro del ADN esta base modificada permanece en el par de W-C en conformación *anti* con Citosina opuesta a ella. La introducción de un átomo de oxígeno (O) en la posición 8 de la G (ver Fig 1.11) altera las propiedades electrónicas de la 8-oxoG siendo capaz de aparearse con otras bases además de la Timina. Por otro lado la presencia de un átomo de oxígeno hace que los nucleosidos de la 8-oxoG adopten conformación *syn* en solución debido a que la presencia de oxígeno en posición 8 produce una desfavorable interacción estérica y electrostática entre O y el anillo de azúcar [2, 3]. Entonces se incrementa la posibilidad de apareamiento Purina-Purina como son los pares 8-oxoG(*syn*): A y 8-oxoG(*syn*): G [7].

La inclusión de estos pares incorrectos en la cadena de ADN durante la biosíntesis de los ácidos nucleicos permite que los pares de nucleótidos que contienen 8-oxoG se transformen para dar una mutación puntual. Existen enzimas capaces de reparar los daños producto de los efectos letales del poder oxidativo. Como mencionamos antes un mecanismo fundamental en la síntesis de los ácidos nucleicos es el reconocimiento de la complementariedad de los pares de base por las enzimas reparadoras este involucra a los átomos N-3 de las bases purinas y O-2 de las pirimidinas en su interacción con las enzimas de reconocimiento. La existencia de esta enzima reparadora fue postulada en experimentos con ratones en vivo irradiados con rayos gamma ya que se observó que después de un tiempo desaparecía la 8-oxoG. Una de estas enzimas es la 8-oxoG ADN glicosilasa.

CAPÍTULO 1. ESTRUCTURA DE LOS FRAGMENTOS DE LOS  
ÁCIDOS NUCLEICOS  
1.9. LA 8-OXOGUANINA COMO FACTOR MUTAGÉNICO

---

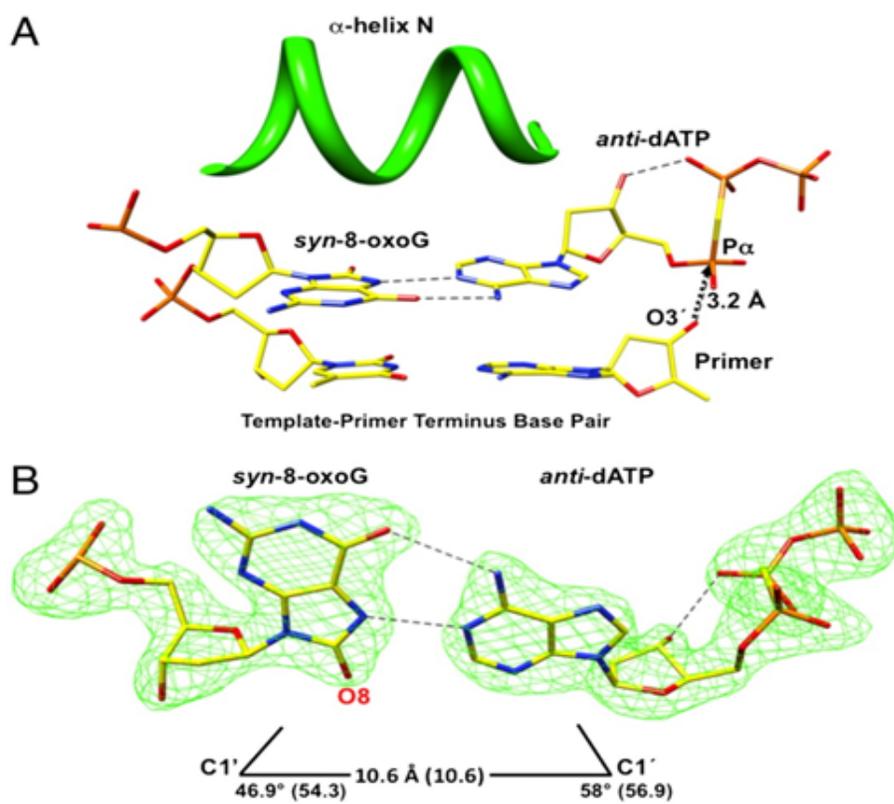


Figura 1.12: Estructura del par 8-oxoG(*syn*): A en un fragmento de ADN.

## Capítulo 2

# Metodología para el estudio de la interacción entre bases del ADN

### 2.1. Mecánica Molecular

El método de Mecánica Molecular (MM) se utiliza para hacer cálculos de las conformaciones de sistemas orgánicos complejos, incluidos proteínas, ácidos nucleicos, etc. Este método considera los sistemas moleculares como conjunto de átomos puntuales que interactúan por las leyes de la Mecánica Clásica. Se basa en la idea de que una molécula puede ser representada por el conjunto de los centros de los átomos y de esta forma, lo que se estudia es el movimiento de los núcleos, mientras que los electrones no son investigados explícitamente, ya que asume que están distribuidos de manera óptima alrededor de los núcleos. Así la energía de la molécula es función sólo de las posiciones de los núcleos. Los átomos enlazantes son tratados como si se mantuvieran unidos por “resortes mecánicos” para producir fuerzas internas, también existen fuerzas de atracción y repulsión entre los átomos no enlazantes que juntas forman el potencial típico de Van der Waals (VdW). Los parámetros que definen la fuerza de VdW se obtienen a partir de las observables experimentales, tales como las frecuencias del infrarrojo vibrational y de los datos de compresibilidad que son constantes de elasticidad. Para los cálculos se considera que los átomos están dentro de un campo de potencial generado por ellos mismos y por medio de un algoritmo se producen los movimientos de los átomos que les permiten llegar a una posición de mínima energía. En general, para una molécula se puede obtener muchos mínimos de energía de interacción de un par de bases de diferente magnitud sobre la superficie de energía potencial, siendo el más profundo el mínimo de energía global y los demás son llamados mínimos locales. El mínimo de energía global describe la estructura de la molécula, pero si se estudian sistemas aún más complejos, que comprendan dos o más moléculas, en estos sistemas las moléculas se consideran rígidas, es decir, que se encuentran en sus mínimos de energía globales (respecto a su estructura interna) y se considera solamente la energía potencial de la interacción entre las moléculas. En este caso, el mínimo global es el más probable de la conformación y se utiliza para hacer las comparaciones con los resultados experimentales. Sin embargo, los mínimos de energía locales también pueden jugar un papel importante en el funcionamiento de los sistemas complejos. Para realizar los cálculos de la energía potencial con MM se emplea un conjunto de expresiones con las

## CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE BASES DEL ADN

### 2.2. EL CAMPO DE FUERZAS DE INTERACCIÓN ENLAZANTE

---

cuales se describe la superficie de energía potencial que se obtiene de forma empírica con una expresión matemática clásica [8]. a este conjuntos de funciones de potencial se le llama campo de Fuerza y ésta formado por parámetros ajustables que son optimizados para que los resultados de los cálculos realizados con estos concuerden de la mejor manera posible con las propiedades experimentales de las moléculas, tales como su geometría. Dentro de este esquema el átomo es considerado como una esfera suave de radio  $r$  y con una carga neta que usualmente es calculada con métodos de la mecánica cuántica. En general, el potencial de la mecánica molecular se representa por medio de la suma de términos.

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

Donde  $E_b$  es la suma de las energías, resultado de la desviación de la longitud del enlace respecto a su valor de equilibrio;  $E_a$  es la suma de energías de las distorsiones del ángulo de enlace;  $E_t$  es la suma de energías de torsión, la cual depende del ángulo de rotación para enlaces simples; y  $E_{aa}$  es la energía de todas las interacciones entre los pares de átomos que no están enlazados a otro o al tercer átomo, ésta tiene contribuciones electrostáticas y términos de atracción de Van der Waals (inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia). La longitud de enlace, los ángulos y el significado de átomos no enlazados se muestran en la figura 2.1.

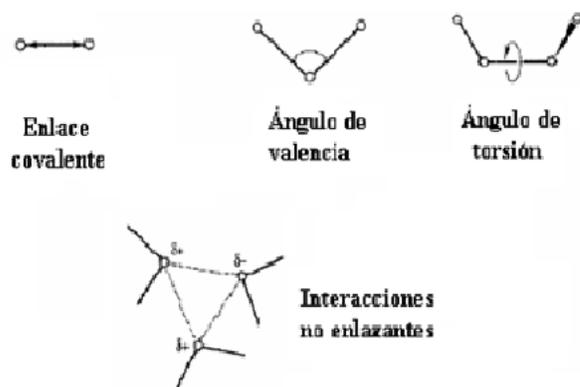


Figura 2.1: Representación gráfica de los términos del potencial usado en MM.

## 2.2. El campo de fuerzas de interacción enlazante

Este potencial depende exclusivamente de los parámetros estructurales internos de las moléculas estudiadas y comúnmente toma la forma de la ecuación (2.2). La cual ha sido desarrollada mediante el análisis vibracional, simplificado con la ayuda de las aproximaciones de campo de fuerza central y el campo de fuerza valente (que puede ser formulado en términos de las coordenadas internas, que por lo regular son las longitudes de enlace

**CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA  
INTERACCIÓN ENTRE BASES DEL ADN**  
2.3. EL CAMPO DE FUERZAS. DE INTERACCIÓN NO ENLAZANTE

---

y un conjunto independiente de ángulos valentes y de torsión; lo que significa que las fuerzas actúan a lo largo de los enlaces covalentes y perpendicular a ellas restaurando las longitudes de enlace del equilibrio, los ángulos valentes y de torsión). Las interacciones entre átomos no enlazados también están incluidas en esta expresión y serán descritas más adelante.

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

En la ecuación 2.2, el primer término corresponde al potencial armónico de enlace que contiene la longitud de enlace del estado de equilibrio  $l_i^0$ , la longitud entre el par de átomos estudiados  $l_i$ , y la constante de fuerza  $K_l$ , el segundo término corresponde al potencial armónico de ángulo el cual de forma análoga al anterior, el ángulo de valencia de equilibrio  $\theta_i^0$ , el ángulo entre los átomos estudiados  $\theta_i$  y su constante  $K_\theta$ . El tercer término corresponde al potencial de torsión que contiene la constante de fuerza  $K_{\phi_i}^{(n)}$  que pertenece al tipo de potencial de cosenos, el ángulo de torsión entre los átomos estudiados  $\phi_i$  y la multiplicidad  $n$  que indica el número de mínimos donde el enlace se hace girar a través de  $360^\circ$ . Los tres términos descritos anteriormente involucran una sumatoria para tomar en cuenta las interacciones entre todos los átomos de las moléculas. El término correspondiente a las interacciones entre átomos no enlazados se describe a continuación.

### 2.3. El campo de fuerzas. De interacción no enlazante

Las interacciones entre átomos no enlazados incluyen fuerzas electrostáticas, descritas por la ley de Coulomb, a partir de las cargas asignadas a cada átomo, en las que se aproxima el efecto de la distribución electrónica. Existen diversos métodos de cálculo de cargas parciales: desde una aproximación topo-lógica basada en los átomos y en como están unidos, como el método RESP (Restrained Electrostatic Potencial) que se ajusta a cada uno de los átomos la distribución del potencial electrostático molecular. Las interacciones de VdW vienen dadas por el potencial de Lennard-Jones. Las interacciones repulsivas actúan en las distancias muy cortas, donde los átomos se acercan entre sí demasiado y estrechamente, mientras las interacciones atractivas asumen importancia a distancias más grandes. Los efectos dipolares debido a la carga y a la inducción, se incluyen en algunos estudios. La aproximación clásica ignora interacciones de muchos cuerpos y asume el potencial total para ser aditivo por pares. Es decir, la suma sólo incluye contribuciones de los pares de átomos  $i$  y  $j$  cuya distancia de separación es  $r_{i,j}$  varía al escoger las variables estructurales. El comportamiento de un par de átomos o moléculas neutros sujetos a los dos tipos de fuerzas son:

**Fuerza atractiva ( $r^{-6}$ ):** que son resultado por la creación e interacción de dipolos temporales en las partículas y cuyo enlace es menor que el de las fuerzas electrostáticas (alrededor de  $5\text{\AA}$ ), ec. 2.3.

**Fuerza repulsiva ( $r^{-12}$ ):** que son resultado de la sobre posición de los orbitales de los electrones, relacionando con el Principio de Exclusión de Pauli y que actúa a distancias cercanas al radio de VdW (de 1 a  $2\text{\AA}$  dependiendo del par de átomos).

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

**CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA  
INTERACCIÓN ENTRE BASES DEL ADN**  
2.3. EL CAMPO DE FUERZAS. DE INTERACCIÓN NO ENLAZANTE

---

$$E_{i,j,VdW} = -\frac{A_{i,j}}{r_{i,j}^6} + \frac{B_{i,j}}{r_{i,j}^{12}} \quad (2.3)$$

El exponente 6 para la atracción de London es aceptado universalmente, sin embargo la dependencia de orden 12 del término repulsivo se ha ajustado mejor a los estudios de ácidos nucleicos. Donde el primer término corresponde a la fuerza atractiva y el segundo a la repulsiva,  $r_{i,j}$  es la distancia entre los átomos  $i, j$  y  $A_{i,j}$  y  $B_{i,j}$  son parámetros ajustables que deben ser calculados para cada átomo con que se trabaje. El término atractivo tiene una fundación en que las moléculas poseen un dipolo permanente que producen una atracción entre ellas con una energía que varía inversamente con la sexta potencia de la distancia. El término de esta atracción dipolo-dipolo que depende también de la temperatura es la siguiente:

$$U_{d \rightarrow d} = \frac{-2P_1^2 P_2^2}{3KT(4\pi\epsilon_0)^2 r^6} \quad (2.4)$$

La interacción dipolo-dipolo inducido que depende de la polarización de la molécula neutral y su expresión también tiene una dependencia con la sexta potencia de la distancia:

$$U_{d \rightarrow di} = \frac{-2P_1^2 \alpha_2^2}{(16\pi^2 \epsilon_0)^2 r^6} \quad (2.5)$$

Y para la interacción entre dipolo inducido-dipolo inducido, mejor conocida como energía de London es:

$$U_{di \rightarrow di} = \frac{-2f(I)\alpha^2}{(16\pi^2 \epsilon_0)^2 r^6} \quad (2.6)$$

Donde  $f(I)$  es una función de la energía de ionización de las dos moléculas. La energía de interacción de VdW,  $E_{i,j,VdW}$  para los átomos  $i, j$  calculada mediante algún método respecto de sus diferentes distancias  $r_{i,j}$ , se gráfica en una curva como la que se muestra en la siguiente Fig.2.2

Donde se puede observar que existe una distancia  $r_{i,j}$  en la cual la energía de interacción  $E_{i,j}$  entre átomos es mínima, y que es resultado de las energías individuales mínimas  $E_{i,i}$  y  $E_{j,j}$  de cada átomo interaccionando con otro átomo del mismo tipo, considerándolos como esferas de radios de VdW  $R_i$  y  $R_j$  y que corresponde a las siguientes reglas de combinación:

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

$$R_{ij} = R_i + R_j \quad (2.8)$$

Conociendo estos valores al derivar la ec.2.3 e igualarla a cero y resolviendo el sistema de ecuaciones se puede obtener los valores de  $A_{ij}$  y  $B_{ij}$ , mediante las siguientes relaciones:

$$A_{ij} = -2E_{ij}R_{ij}^6 \quad (2.9)$$

$$b_{ij} = -E_{ij}R_{ij}^{12} \quad (2.10)$$

**CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA  
INTERACCIÓN ENTRE BASES DEL ADN**

**2.4. CAMPO DE FUERZAS DE POLTEV**

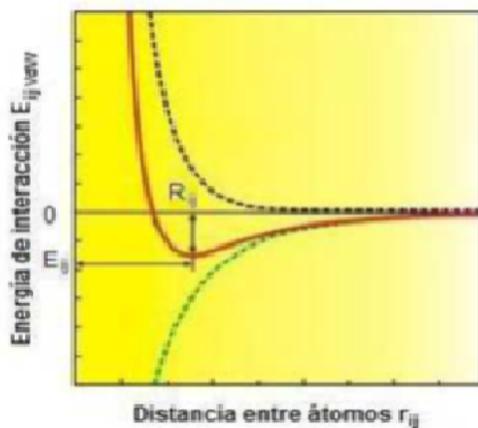


Figura 2.2: Gráficas de las distancias  $r_{i,j}$  contra la energía de interacción  $E_{i,j,Vdw}$  entre dos átomos. La curva punteada de color negro representa la interacción debida a las fuerzas repulsivas, la curva de color verde representa la interacción debida a las fuerzas atractivas y la curva de color rojo es la resultante de las dos anteriores y corresponde a la ec. 2.3

Entonces, la expresión para la energía entre átomos enlazados  $i$  y  $j$  finalmente puede ser escrita como sigue:

$$E_{ijaa} = K \frac{e_i e_j}{r_{ij}} - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (2.11)$$

Donde el término electrostático,  $e_i$  y  $e_j$  son las cargas correspondientes a cada átomo,  $r_{ij}$  la distancia entre ellos y  $K$  la constante eléctrica correspondiente para obtener las unidades deseadas.

## 2.4. Campo de fuerzas de Poltev

Este campo de fuerzas fue introducido en 1967 en esta versión el término atractivo tenía forma exponencial. En 1979 este término fue cambiado por el término de Lennar-Jones,  $r^{-6}$  y en 1984 se le introdujo el miembro  $r^{-10}$ , para describir las interacciones entre átomos que forman enlaces de hidrógeno [9]:

$$E(r_{ij}) = \sum_{i \neq j} \left( K \frac{e_i e_j}{r_{ij}} - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{10}} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \right) \quad (2.12)$$

$$E(r_{ij}) = \sum_{i \neq j} \left( K \frac{e_i e_j}{r_{ij}} - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \right) \quad (2.13)$$

Donde la ecuación 2.12 es utilizada para átomos con enlace de hidrógeno y la ecuación 2.13 para el resto de las interacciones. Los criterios para elegir los valores de sus parámetros

**CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA  
INTERACCIÓN ENTRE BASES DEL ADN**  
**2.5. MINIMIZACIÓN ENERGÉTICA Y OPTIMIZACIÓN GEOMÉTRICA**

---

son los siguientes:

Las cargas de los átomos se obtuvieron de valores de momentos dipolares de moléculas obtenidos de cálculos con métodos semi-empíricos de MC y fueron ajustados para reproducir momentos dipolares de series de moléculas relacionadas con los ácidos nucleicos.

Los parámetros  $E_{ij}$  y  $R_{ij}$  se ajustaron de cálculos de interacciones de moléculas orgánicas que contienen átomos que conforman las bases y de resultados experimentales de cristales.

Los tipos de átomos que se consideran en el Potencial de Poltev se describen en la tabla 2.1

Tabla 2.1: *Tipos de átomos que se consideraron en el Potencial de Poltev para cálculos de ácidos nucleicos.*

Tipo de átomo	Descripción
H1	Hidrógeno en un grupo metil $CH_3$
H2	Hidrógeno enlazado a carbono de anillo aromático
H3	Hidrógeno capaz de hacer enlace de hidrógeno con N3 u O1
C1	Carbono con el grupo $CH_3$
C2	Carbono en anillo aromático
N1	Nitrógeno en un grupo amino $NH_2$
N2	Nitrógeno en anillo aromático con tres enlaces sencillos
N3	Nitrógeno en anillo aromático con enlace doble
O2	Oxígeno

## 2.5. Minimización Energética y Optimización Geométrica

Después de revisar el método teórico de la aproximación de energía de las moléculas (método de Mecánica Molecular), ahora describimos los métodos que permiten buscar las soluciones a la ecuación de la energía potencial en función de las coordenadas atómicas, espacio denominado como superficie de energía potencial (PES). Dentro de esta superficie, son especialmente interesantes los estados estacionarios, en los que la derivada de la energía respecto a las coordenadas (fuerzas) es nula. Los mínimos energéticos corresponden a estados estables del sistema. Entonces hablar de optimización geométrica para encontrar estas estructuras estables es equivalente a hablar de minimización energética. Las conformaciones de baja energía son las más interesantes. La energía del sistema es función de su geometría, cada coordenada interna es un grado de libertad. Las geometrías de equilibrio corresponden a mínimos en la PES, los estados de transición equivalen a máximos de esa función. Un procedimiento para encontrar los “puntos críticos” dentro de la superficie de energía potencial es deslizarse por sus pendientes. Dada una función  $V = V(x)$  que describe la curva y que dependen de una o más variables independientes  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , la minimización de la energía es un problema de optimización no lineal en el que se trata de encontrar los valores de esas variables que hagan que la función tenga un valor mínimo (mínimo en la primera derivada es cero y su segunda tiene un valor positivo). La función de energía potencial se puede expresar como una serie de Taylor alrededor del punto  $x_0$ :

**CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA  
INTERACCIÓN ENTRE BASES DEL ADN**  
**2.5. MINIMIZACIÓN ENERGÉTICA Y OPTIMIZACIÓN GEOMÉTRICA**

---

$$V(x) = V(x_0) + (x - x_0) \frac{\partial V}{\partial x_0} + \frac{1}{2}(x - x_0)^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x_0^2} + \dots \quad (2.14)$$

En mecánica clásica, el valor negativo del gradiente corresponde a la fuerza sobre cada átomo del sistema y se puede disminuir moviendo los átomos según la fuerza neta que actúa sobre cada uno de ellos.

Protocolo de optimización:

La idea de los procesos de minimización energética es conseguir que el gradiente negativo de  $V$  (la fuerza) se dirija siempre perpendicular a la superficie de energía, por ejemplo en el caso del protocolo Steepest-Descent (S.D). Por ejemplo, se parte de una situación de energía  $E_1$ , se mueve cierta distancia  $L$  en dirección de la fuerza, y se calcula la nueva energía  $E_2$  que se compara a la anterior. El problema de este procedimiento es que es posible caer en el mínimo de energía local más próximo siendo difícil salir de él para alcanzar el mínimo de energía global que es el interesante. Dentro de los métodos de descenso de manera que encuentran el mínimo más próximo al punto inicial (métodos de búsqueda local), se distinguen (ordenan) de acuerdo con la derivada.

### 2.5.1. Métodos derivativos de orden uno o métodos del gradiente

Son bastante eficientes y con mayor tasa de convergencia. Además de los valores de la propia función, utiliza su primera derivada (gradiente) estos métodos iteran la ecuación:

$$x_{i+1} = x_i + l_i S_i \quad (2.15)$$

Donde  $x_{i+1}$  es la nueva posición en el paso  $i+1$ , es la posición previa,  $l_i$  es el tamaño de paso y  $S_i$  es la dirección de este paso. Los diferentes algoritmos varían en como definen esta dirección y este paso. La iteración se repite hasta que la variación en la función es menor a un determinado valor umbral. La longitud del paso se puede determinar con un algoritmo de búsqueda lineal o mediante la aproximación de un paso arbitrario. La búsqueda lineal localiza el mínimo de energía a lo largo de una dirección especificada (una línea en un espacio multidimensional). Se ajustan frecuentemente de manera iterativa funciones polinomiales sobre un conjunto de puntos de la dirección de descenso y se resuelve el mínimo analíticamente. El gradiente en el punto mínimo de la línea de búsqueda es perpendicular a la dirección previa. En la aproximación del paso arbitrario, el valor del paso tiene un valor predefinido que se reduce o incrementa, respectivamente. Este procedimiento, aunque menos riguroso, suele necesitar más pasos para alcanzar el mínimo de energía, para de escoger la dirección de descenso, destacan los siguientes algoritmos:

- 1) Dirección del máximo gradiente (Steepest-Descent)
- 2) Gradiente conjugado

*Dirección del máximo gradiente:* La dirección de descenso ( $S_i$ ) corresponde al gradiente ( $g_i$ ) negativo de la función en el punto (fuerza) y se mueve sobre la superficie de energía potencial en la dirección marcada por el vector unitario  $s_k = F/|F|$ , paralelo a la fuerza neta o también a:

$$S_i = -g_i/|g_i| \quad (2.16)$$

**CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA  
INTERACCIÓN ENTRE BASES DEL ADN**  
2.5. MINIMIZACIÓN ENERGÉTICA Y OPTIMIZACIÓN GEOMÉTRICA

---

En la optimización geométrica, corresponde a la dirección paralela a la fuerza, con lo que son las mayores fuerzas interatómicas las que determinan la dirección. Así se trata de un buen método para eliminar rápidamente los peores impedimentos estéricos en una conformación inicial. Sin embargo, en las cercanías del mínimo se necesita realizar muchos pasos, ya que al avanzar en direcciones ortogonales a la previa, oscila mucho, reintroduciendo errores ya corregidos en movimientos previos. El método es generalmente laborioso cuando el punto de inicio está muy lejos del mínimo de energía donde la aproximación armónica de la superficie de energía es a menudo pobre. Como también, en superficies donde se hacen muchos pasos pequeños que se realizan cuando el procedimiento es a lo largo de una superficie reducida. El método Steepest-Descent (S.D) es forzado a hacer un giro a la derecha en cierto ángulo para cada punto, de igual forma no pudiera ser la mejor ruta para encontrar el mínimo de energía buscado. Las trayectorias se oscilan y se autocorrigen continuamente (Fig.2.3).

*Gradiente Conjugado:* Se necesita el gradiente actual y el gradiente del paso anterior para establecer la dirección de búsqueda. El conjunto de direcciones generado no es ortogonal y se evita el comportamiento oscilatorio en las cercanías del mínimo, convergiendo más rápido que SD.

$$S_i = -g_i + \gamma S_{i-1} \quad (2.17)$$

Es más eficiente, ya que acumula la información de las conformaciones anteriores, dirigiendo el movimiento posterior de minimización (en el vector unitario de dirección se incluye de un factor  $\gamma_k$  que tiene en cuenta la relación entre el valor de un gradiente y un antecesor). En función de la relación entre gradientes se distinguen las diferentes implementaciones del método: Fletcher-Reeves, Polak-Rivire y Hestene-Stiefel.

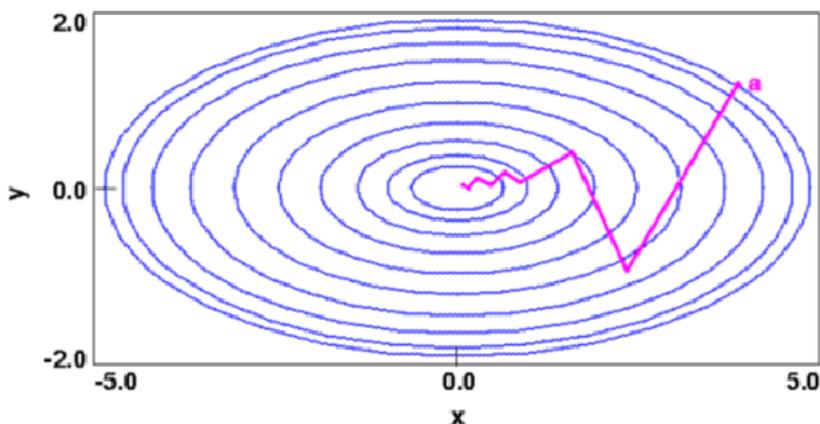


Figura 2.3: Trayectoria de oscilación para la búsqueda de del mínimo en una superficie

**CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA  
INTERACCIÓN ENTRE BASES DEL ADN**  
**2.5. MINIMIZACIÓN ENERGÉTICA Y OPTIMIZACIÓN GEOMÉTRICA**

---

**2.5.2. Método de segunda la derivada**

Truncan la ecuación de la energía potencial en la segunda derivada (cortan términos de la ecuación 2.14). Permite obtener información sobre la curvatura de la PES, dentro de estos esta el método de Newton-Raphson (NR) donde el valor de  $\lambda_k$ , se sustituye por el inverso de la matriz de la segunda derivada (matriz Hessiana o matriz de constantes de fuerzas) de la ecuación 2.6. Por otro lado los valores propios (signos de la matriz Hessiana) se utilizan para encontrar puntos estacionarios en la PES. Un mínimo de energía tiene todos los signos positivos. Un estado de transición tendrá un elemento negativo.



## Capítulo 3

# Formación de pares de bases incorrectas con la base modificada 8-oxoGuanina

Utilizando el método de Steepest-Descent implementado en el programa RANBASE realizamos la búsqueda de los mínimos de energía locales de interacción de todas las bases del ADN con la base modificada 8-oxoG, los mínimos encontrados se agrupan en tres tipos de mínimos de energía, los mínimos de energía planos (ambas en el mismo plano), mínimos de energía apilados y mínimos de energía casi perpendiculares, la mayoría de los mínimos de energía encontrados pertenecen a estos últimos grupos, nuestro primer interés se orienta a los mínimos planos. Estos los organizamos en mínimos de energía formados por 8-oxoG con las bases purinas y con las bases pirimidinas.

### 3.1. Pares de bases de 8-oxoGuanina con las bases purinas (G y A) del ADN.

Las bases purinas son la Guanina y la Adenina estas son las bases más extensas (espacialmente) en comparación con las pirimidinas. Dentro de las purinas, también se encuentra la base modificada 8-oxoG. En la tabla 3.1 se muestran las características energéticas y geométricas de los mínimos de energía planos y semiplanos (no están en un solo plano) de Adenina con 8-oxoG obtenidos de los cálculos de minimización. Aquí solo nos enfocamos al tipo de mínimos de energía planos ya que estos conforman las interacciones horizontales del esqueleto del ADN. En la Tabla 3.1 y en las siguientes, la primera columna indica el nombre del mínimo de energía del par en orden ascendente respecto a su valor de la energía. En la siguiente columna se describen los valores de la energía de interacción en kcal/mol, las siguientes dos columnas contienen las distancias interatómicas de los enlaces de hidrógeno, estas distancias se miden en dos tipos

a) distancias entre átomos donadores de las bases con los hidrógenos de los átomos aceptores (N...H-N,N-H...O) (tercera columna)

b) distancias interatómicas entre átomos donadores y aceptores de enlaces -H de ambas bases (O/N...N, N...O/N)(cuarta columna). Las distancias interatómicas de los enlaces de

## CAPÍTULO 3. FORMACIÓN DE PARES DE BASES INCORRECTAS CON LA BASE MODIFICADA 8-OXOGUANINA

### 3.1. PARES DE BASES DE 8-OXOGUANINA CON LAS BASES PURINAS (G Y A) DEL ADN.

hidrógeno en estas columnas siguen un orden determinado los primeros átomos corresponden a las bases normales (A,T,G,C) y los segundos a los átomos de la base modificada 8-oxoG. En la quinta columna se dan las distancias entre los átomos de carbono donde se une la molécula de azúcar a ambos lados de las bases ( $C1'-C1'$ ). En las últimas dos columnas se presentan los ángulos formados por el enlace  $C1'-N$  (N9 para purinas y N1 para pirimidinas) donde una base con la línea que une los dos carbonos  $C1'-C1'$  donde se unen los azúcares.

Nota: La descripción de los símbolos se da en el texto.

De la tabla 3.1 se observa que el mínimo más profundo (mayor energía en valor absoluto) es un par de base semiplano (SA) con una geometría similar a la de W-C (en distancias, y en ángulos que se reportan), esta estructura se muestra en la figura 3.1 (Mínimo de energía semiplano SP1). También en la figura 3.1 se muestran otros dos mínimos de energía de pares planos que aunque no son los más energéticos (en valor absoluto) como se ve en la tabla 3.1, si son los que tienen una geometría más parecida a los pares de W-C, y por lo tanto son los más probables de mantenerse sin deformación en una doble hélice normal. El par PA5 es el más interesante ya que es el reportado como el intermediario para una mutación puntual (transversión  $G : C \rightarrow T:A$ ) en este par la base 8-oxoG forma un par tipo Hoogsten con Adenina. De la tabla 3.1 se puede ver que la distancia  $C'-C'$  para el mínimo PA5 es de  $11,0\text{\AA}$  con  $0,4\text{\AA}$  mayor que la distancia para el par de W-C y los ángulos son de  $40,1^\circ$  y  $53,3^\circ$ , teniendo para W-C los valores de  $54,3^\circ$  y  $56,9^\circ$  respectivamente, la variación es mayor para la 8-oxoG debido a que tiene conformación *syn*. En esta tabla no están registrados todos los mínimos ya que un mínimo apareció muchas veces con variaciones nulas o muy pequeñas de energía en este último caso se tomó la energía más alta (en valor absoluto).

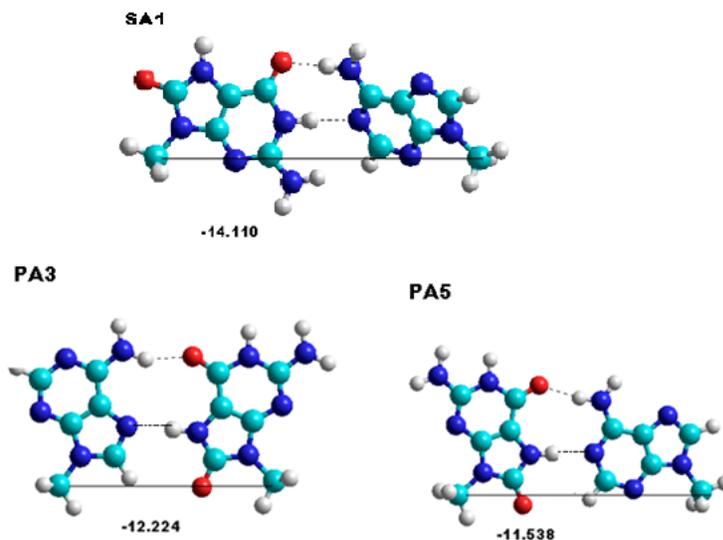


Figura 3.1: Estructuras de mínima energía de los pares A:8-oxoG con geometrías cercanas a los pares de W-C. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.1. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno y la línea continua son las distancias entre los  $C1'-C1'$  de donde se une el azúcar.

**CAPÍTULO 3. FORMACIÓN DE PARES DE BASES INCORRECTAS  
CON LA BASE MODIFICADA 8-OXOGUANINA**

3.1. PARES DE BASES DE 8-OXOGUANINA CON LAS BASES PURINAS (G Y A)  
DEL ADN.

Tabla 3.1: Energías de interacción (kcal/mol) y características geométricas (Å, °) de los mínimos de energía de los pares de base de Adenina con 8oxoG, mínimos de energía planos (PA) y semiplanos (SA).

Mínimo	Energía [kcal/mol]	O/N...N H...N [Å]	O/N...H N...N [Å]	C-C' [Å]	Ángulo $\alpha_{oxo}$ [°]	Ángulo $\alpha_{Base}$ [°]
SA1	-14.1	1.90 1.89	2.90 2.89	12.6	49.2	43.5
PA1	-13.8	1.88 1.89	2.89 2.89	9.4	117.5	2.6
SA2	-13.2	1.93 1.88	2.88 2.87	10.8	53.5	39.0
SA3	-12.8	1.91 1.88	2.89 2.87	9.0	101.5	13.9
PA2	-12.2	1.93 1.86	2.88 2.87	9.9	20.3	21.1
PA3	-12.2	1.93 1.87	2.86 2.88	8.8	45.8	52.0
PA4	-12.1	1.87 2.01	2.84 2.92	9.4	98.7	8.2
PA5	-11.5	1.90 1.88	2.89 2.89	11.0	40.1	53.3
PA6	-11.3	1.91 1.88	2.91 2.88	11.4	31.3	28.0
SA4	-10.4	2.34 1.91	2.90	94.3	31.9	58.4
SA5	-9.9	1.89 2.91	2.89 3.88	3.7	129.1	102.1
PA7	-7.9	1.94	2.94	8.8	34.0	119
PA8	-7.9	4.02 1.90	2.91	8.2	75.1	129.6
SA6	-7.6	2.72 1.90	3.63 2.90	6.2	158.2	87.0
PA9	-7.1	2.65 1.89	2.90	8.4	80.2	68.3

### CAPÍTULO 3. FORMACIÓN DE PARES DE BASES INCORRECTAS CON LA BASE MODIFICADA 8-OXOGUANINA

#### 3.2. PARES DE BASES DE 8-OXOG CON LAS BASES PIRIMIDINAS (C Y T)

En la tabla 3.2 se presenta los mínimos de energía planos y semiplanos de 8-oxoG con Guanina, la descripción de la tabla es similar a la hecha para Adenina. Cuando la base Guanina tiene más centros hidrofílicos, es de esperarse que forme más mínimos de energía y más energéticos (en valor absoluto) que con las otras bases como se muestra en la tabla 3.2. El mínimo de energía mas energético (PG1) tiene una geometría lejana a los pares de W-C(10,72 Å55,7°), como G es la una de las bases más extensas en este mínimo la distancia C'-C'es de 13,5Å sin embargo los ángulos son muy pequeños (ver tabla 3.2). El mínimo de energía PG3 cualitativa mente es más cercana a un par de W-C sin embargo sus ángulos difieren mucho entre sí (65,7°y 25,7°) y la distancia C'-C'también es grande. En este mínimo las conformaciones para 8-oxoG es *anti*y para Guanina es *syn*.

Por otro lado para el mínimo de energía PG7 aunque su energía es menor en 6.1 kcal/mol que el mejor en la tabla 3.2 las características geométricas son parecidas para un par de W-C, la distancia C'-C'es 10,8Å (casi la de W-C que es de 10,6Å), los ángulos son un de 54,6°y de 44,3°, sin embargo si observamos el mínimo de energía PG7 en la figura 3.2 la parte del anillo pirimidol sobre saldría hacia el surco mayor que podría no deformar grandemente a la doble hélice.

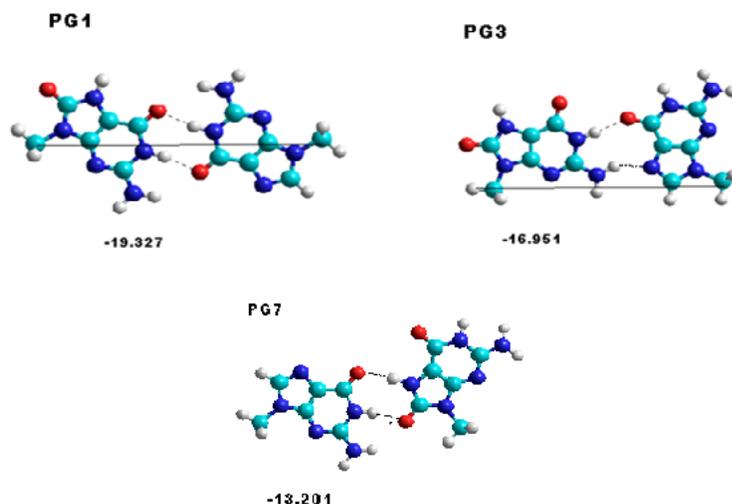


Figura 3.2: Estructuras de mínima energía de los pares G:8-oxoG con geometrías cercanas a los pares de W-C. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.2. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno y la línea continua son las distancias entre los carbonos C1'-C1'donde se une el azúcar.

### 3.2. Pares de bases de 8-oxoG con las bases pirimidinas (C y T)

En la tabla 3.3 se tienen los mínimos que se forman con la base Citosina, aquí el mínimo mas profundo tiene una energía de -25.4 kcal/mol que es similar al par G:C de W-C y la geometría también es similar con 3 enlaces de hidrógeno. En el mecanismo de

**CAPÍTULO 3. FORMACIÓN DE PARES DE BASES INCORRECTAS  
CON LA BASE MODIFICADA 8-OXOGUANINA**  
3.2. PARES DE BASES DE 8-OXOG CON LAS BASES PIRIMIDINAS (C Y T)

---

Tabla 3.2: Energías de interacción (kcal/mol) y características geométricas (Å, °) de los mínimos de energía de los pares de bases de Guanina con 8-oxoG, mínimos de energía planos (PG) y semiplanos (SG).

Mínimo	Energía [kcal/mol]	O/N...N H...N [Å]	O/N...H N...N [Å]	C-C' [Å]	Ángulo $\alpha_{oxo}$ [°]	Ángulo $\alpha_{Base}$ [°]
PG1	-19.3	1.90 1.89	2.89 2.88	13.5	27.9	29.8
PG2	-18.5	1.94 1.85	2.86 2.85	11.4	28.1	30.4
SG1	-17.9	1.93	2.84	10.7	33.5	32.5
PG3	-16.95	1.89 1.91	2.89 2.82	11.7	65.7	25.7
SG2	-16.1	1.91 1.88	2.89 2.88	8.3	53.2	107
SG3	-15.65	1.96	2.88	10.1	47.7	38.2
PG4	-15.0	1.88 1.88	2.89 2.88	8.2	76.2	78
SG4	-14.7	1.91 1.88	2.88 2.88	8.2	51.2	111.0
PG5	-14.7	1.92 1.94	2.83 2.94	12.2	18.4	22.8
PG6	-13.6	1.92 1.97	2.82 2.76	9.7	98.1	43.5
SG5	-13.5	1.89 1.89	2.88 2.90	6.2	45.2	109.3
SG6	-13.3	1.90 1.90	2.88 2.88	7.3	20.4	107.4
PG7	-13.2	1.88 1.94	2.87 2.94	10.8	54.6	44.3
SG7	-12.4	1.95	2.85	8.4	106.9	34.7
PG8	-11.9	1.95	2.85	9.2	98.8	29.6
PG9	-11.3	1.87	2.88	5.3	130.2	84
SG8	-10.0	2.09	3.07	6.2	53.9	71.5
PG10	-9.2	1.88	2.85	9.1	53	130.4
SG9	-8.1	1.89	2.90	9.2	23.7	39.0
SG10	-8.0	1.91	2.91	7.7	49.0	52.1
SG11	-7.4	1.93	2.92	8.8	36.8	38.5

**CAPÍTULO 3. FORMACIÓN DE PARES DE BASES INCORRECTAS  
CON LA BASE MODIFICADA 8-OXOGUANINA**  
3.2. PARES DE BASES DE 8-OXOG CON LAS BASES PIRIMIDINAS (C Y T)

una mutación puntual por modificación de la base Guanina, se argumenta que el ataque de los radicales libres ocurre dentro del par G:C en la doble hélice, modificando a la G en 8-oxoG y que esta modificación se mantiene en la hélice. Nuestros cálculos corroboran esta afirmación ya que se obtiene el mínimo de energía más estable y con geometría de W-C. No encontramos otros mínimos de energía con las características de w-c que hemos buscado.

Tabla 3.3: Energías de interacción (kcal/mol) y características geométrica (Å, °) de los mínimos de energía de los pares de bases de Citosina con 8-oxoG, mínimos de energía planos (PC) y semiplanos (SC).

Mínimo	Energía [kcal/mol]	O/N...N H...N [Å]	O/N...H N...N [Å]	C-C' [Å]	Ángulo $\alpha_{oxo}$ [°]	Ángulo $\alpha_{Base}$ [°]
PC1	-25.4	1.87	2.87	10.9	52.9	52.0
		1.86	2.87			
		1.92	2.92			
PC2	-18.3	1.90	2.86	10.5	40.9	61.4
		1.93	2.85			
PC3	-18.1	1.86	2.87	9.0	100.6	2.2
		1.89	2.89			
PC4	-15.7	1.93	2.85	9.2	29.5	104.5
		1.94	2.84			
SC1	-11.6	1.90	2.89	8.4	47.5	57.8
		1.88	2.89			
SC2	-11.6	1.90	2.89	8.4	47.5	57.7
		1.88	2.89			
SC3	-11.05	1.90	2.90	9.8	20.1	31.1
		1.89	2.87			
PC5	-10.6	1.88	2.88	9.7	21.4	32.7
		1.92	2.88			
SC4	-8.9	1.96	2.83	8.7	60.4	63.2
SC5	-8.9	1.96	2.83	8.7	60.3	63.2
SC6	-8.4	1.89	2.88	8.4	48.2	59.0
SC7	-7.9	1.91	2.88	8	65.4	23.2
SC8	-7.8	1.90	2.87	9.6	39.8	32.9
PC6	-6.9	1.89	2.88	12.9	2.6	8.4

Por último en la tabla 3.4 se tienen los mínimos de energía formados con Timina y 8-oxoG, la descripción es similar a las anteriores tablas. En la figura 3.4 reportamos dos estructuras, el mínimo más profundo PT1 que parece similar a PT3, sin embargo solo este último tiene la geometría de W-C. Se puede observar que la Citosina no está en la misma posición si no que está rotada 180° respecto al plano. Proponemos que solo la estructura PT3 podría incluirse en la doble hélice sin deformarla.

Como ya mencionamos, al realizar los cálculos obtuvimos miles de mínimos de energía, de las cuales reportamos en las tablas anteriores en las que se encuentran en el plano o casi

**CAPÍTULO 3. FORMACIÓN DE PARES DE BASES INCORRECTAS  
CON LA BASE MODIFICADA 8-OXOGUANINA**  
3.2. PARES DE BASES DE 8-OXOG CON LAS BASES PIRIMIDINAS (C Y T)

---

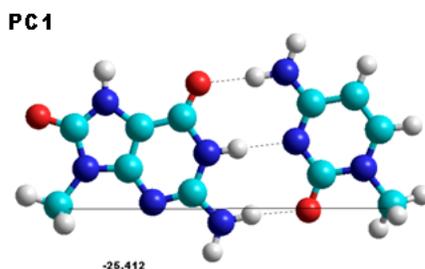


Figura 3.3: Estructuras de mínima energía de los pares C:8-oxoG con geometrías cercanas a los pares de W-C. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.3. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno y la línea continua son las distancias entre los C1'-C1' donde se une el azúcar.

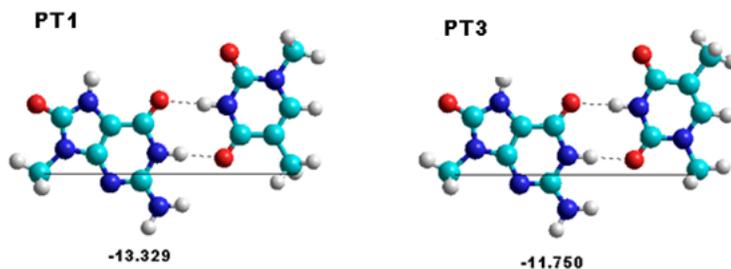


Figura 3.4: Estructuras de mínima energía de los pares T:8-oxoG con geometrías cercanas a los pares de W-C. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.4. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno y la línea continua son las distancias entre los C1'-C1' donde se une el azúcar.

**CAPÍTULO 3. FORMACIÓN DE PARES DE BASES INCORRECTAS  
CON LA BASE MODIFICADA 8-OXOGUANINA**  
3.2. PARES DE BASES DE 8-OXOG CON LAS BASES PIRIMIDINAS (C Y T)

---

Tabla 3.4: Energías de interacción (kcal/mol) y características geométrica (Å, °) de los mínimos de energía de los pares de bases de Timina con 8-oxoG, mínimos de energía planos (PT) y semiplanos (ST).

Mínimo	Energía [kcal/mol]	O/N...N H...N [Å]	O/N...H N...N [Å]	C-C' [Å]	Ángulo $\alpha_{oxo}$ [°]	Ángulo $\alpha_{Base}$ [°]
PT1	-13.3	1.92 1.88	2.92 2.88	10.8	41.4	62.2
ST1	-12.9	1.90 1.90	2.89 2.88	6	107.2	55
ST2	-12.7	1.97	2.86	12.2	25.7	27.7
ST3	-12.3	1.95	2.86	8.5	35.7	103.2
ST4	-12.1	1.90 1.91	2.89 2.88	6.1	59.0	52.8
PT2	-11.9	1.94	2.85	13.2	41.1	5.4
PT3	-11.7	1.92 1.89	2.92 2.89	10.7	41.0	68.4
PT4	-11.5	1.96	2.87	8.8	27.0	114.7
PT5	-10.5	1.87	2.87	5.8	145.5	61.4
PT6	-10.4	1.92	2.84	10.3	50.7	73.9
PT7	-9.5	1.87	2.88	7.6	106	19.5
PT8	-9.3	1.91 1.91	2.91 2.89	9	65.9	43.5
PT9	-8.95	1.92 1.92	2.91 2.89	8.9	33.2	40.5
PT10	-8.4	1.89	2.89	3.6	110.1	174.2
ST5	-7.7	1.95	2.92	8.8	11.2	53.5
ST6	-7.5	1.93	2.93	9.5	22.2	41.4

**CAPÍTULO 3. FORMACIÓN DE PARES DE BASES INCORRECTAS  
CON LA BASE MODIFICADA 8-OXOGUANINA**  
3.2. PARES DE BASES DE 8-OXOG CON LAS BASES PIRIMIDINAS (C Y T)

---

en el plano. Pero obtuvimos también estructuras apiladas y en posiciones casi perpendiculares. En la tabla 3.5 reportamos solo los mínimos de energía apilados y perpendiculares más profundas que forman de las bases con la -oxoG. Los mínimos de energía más energéticos de los tres grupos son de estructura apilada, esto se puede ver al comparar las tablas anteriores para los mínimos de energía planos que son de 13.7, 25.4, 19.3, y 13.3 kcal/mol. Para A, C, G, y T respectivamente. Los mínimos apilados se forman por la interacción del tipo  $\pi$  entre las bases. En la doble hélice esta interacción contribuye a la estabilidad del ADN. Los mínimos de energía perpendiculares interacciona formando uno o dos enlaces de hidrógeno. Estos pares aunque no son estables podrían ser intermedios transitorios (etapa intermedia) para formar los pares planos en la doble hélice.

Tabla 3.5: *Estructuras de mínima energía de pares A:8-oxoG, C:8-oxoG, G:8-oxoG y T:8-oxoG con geometría apilada y perpendicular.*

Base	Energía Apilados	Energía Perpendiculares	Enlace-H
Adenina	-9.6	13.0	N7...H1 1.93 N7...H21 1.93
Citosina	-11.4	13.0	N3...H22 1.89
Guanina	-13.1	17	N7...H21 1.97 O6...H1 1.91
Timina	-9.65	10.4	O6...H3 1.91 H7...O2 1.93

**CAPÍTULO 3. FORMACIÓN DE PARES DE BASES INCORRECTAS  
CON LA BASE MODIFICADA 8-OXOGUANINA**  
3.2. PARES DE BASES DE 8-OXOG CON LAS BASES PIRIMIDINAS (C Y T)

---

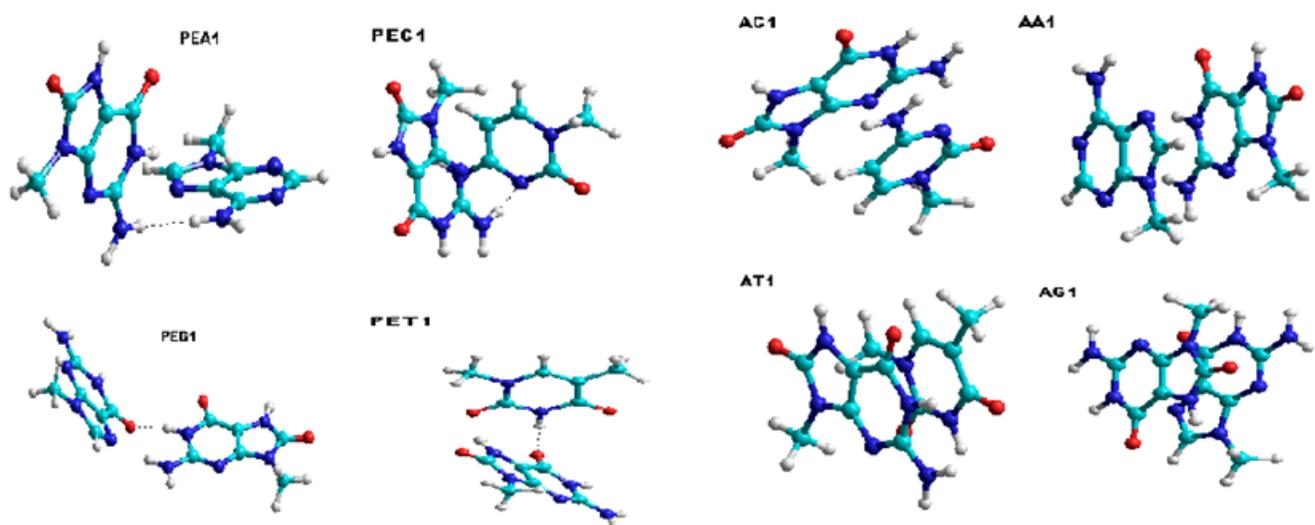


Figura 3.5: Estructuras de máxima energía de pares A:8oxoG, C:oxoG, G:oxoG y T:8-oxoG con geometrías apiladas y perpendiculares. La designación de los pares corresponde con la tabla 3.5. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno.

## Capítulo 4

# Conclusiones

En este trabajo se minimiza las estructuras formadas por una de las cuatro bases del ADN y una base modificada 8-oxoG. Se obtuvieron un conjunto de mínimos locales de interacción por el método de Steepest-Descent el cual esta implementado en el programa RANBASE versión 6. Los mínimos obtenidos se agrupan en tres grupos, mínimos donde las bases están en un plano haciendo enlaces de hidrógeno entre sí (mínimos planos), mínimos donde las bases se apilan por interacciones tipo  $\pi$  (pares apilados o staking) y pares donde las bases están en planos en posiciones casi perpendiculares (pares perpendiculares).

Un primer resultado que obtuvimos fue encontrar el mínimo del par formado con Adenina:8-oxoG reportado en la literatura, donde la base modificada se encuentra en conformación *syn*. dentro de los mínimos con A el más energético es casi plano aunque su geometría no es tan cercana a la de W-C.

Con Guanina el mínimo PG7 tiene características geométricas más parecidas para un par de W-C pero su energía es menor en 6.1 kcal/mol con el mínimo global también observamos que el mínimo PG7 la parte del anillo pirimidol sobre saldría hacia el surco mayor que podría deformar grande mente a la doble hélice.

Para el par de base C:8-oxoG como era de esperarse tiene las propiedades de un par de base de W-C con una geometría parecida a la W-C además tiene una energía muy alta la mayor (en valor absoluto) de los cuatro. Este mínimo podría ser el mínimo C.G después de la modificación.

En el último par formado con Timina T:8-oxoG se encontraron dos mínimos de los cuales uno tiene una geometría que se acerca a la de W-C (mínimo PT3) ambas bases estan en conformación *anti*, como en la doble hélice.

Como una continuación del trabajo seria realizar cálculos más precisos con método de MC para los mínimos que encontramos y que discutimos y que parecen ser los más interesantes.

Además nuestra búsqueda nos llevo a muchos mínimos apilados y unos perpendiculares pudiendo ser este último tipo de mínimos estados intermedios por los que pueden pasar durante el proceso de replicación o transcripción de la cadena.



# Bibliografía

- [1] Kasai H.,Nishimura S.,Nucl.Acíd.Res. 12,2137-2145,1984
- [2] Cheng K.C.,Cahill D.S., Kasai H.,Nishimura S.,Loeb L.A., J.Biol. Chem. 267,166-172,1992.
- [3] Kouchakdjian M.,Bodepudi V., Shibutani S.,Eisenberg M.,Jihson F.,Grollman A.P. Patel D. J. Biochemistry 30,1403-1412 1991.
- [4] Poltev V.I. Shulyudina N.V. Mol.Biol. 18,1549-1561, 1984.
- [5] Deriabina A., tesis de maestría en optoelectrónica “Desarrollo de nuevas funciones de potencial para investigar la interacción de moléculas bio-orgánicas en solución y en cristales ”enero de 2002.
- [6] Saenger W.Principles of Nucleic Acid Structure Springe-Verlag, New York, 1984
- [7] V.I. Poltev, V.I. Bruskov,N.V. Sahulyupina, Rein R., Shibata M.,Ornstein R., Miller J., Mol.Biol., 27, N4,734, 1993.
- [8] Christopher J. Cramer. Essentials of Computational Chemistry. John Wiley Sons, 2002.
- [9] Poltev, V. I., Grokhlina, T. I. and Malenkov, G. C.,J. Biomol. Struct. Dyn. v2,413-429, 1984