



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

Trabajo Fin de Grado

Grado en Química

Estudio de la conformación de la homocisteína

Autor: Ana Ríos Sigüenza

Tutores: Susana Blanco y

Juan Carlos López.

ÍNDICE

1. RESUMEN-ABSTRACT.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	7
3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.....	15
3.1 Objetivos.....	15
3.2 Plan de trabajo.....	16
4. METODOLOGÍA.....	17
4.1 Mecánica cuántica. Fundamentos.....	17
4.2 Superficie de energía potencial (SEP).....	20
4.3 Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger Electrónica.....	22
4.4 Teoría del funcional de Densidad (DFT).....	25
4.5 Funciones base.....	28
5. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	31
5.1 Análisis conformacional.....	35
5.2 Análisis energético.....	40
6. CONCLUSIONES.....	51
7. BIBLIOGRAFÍA.....	53
8. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS.....	59
8.1 Listado de tablas.....	59
8.2 Listado de figuras.....	60

1. RESUMEN-ABSTRACT

La homocisteína ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$) es la molécula que tratar en este trabajo de fin de grado, se trata de un α -aminoácido no esencial que presenta una cadena lateral hidrocarbonada de tres eslabones con un tiol como grupo terminal. Los aminoácidos están dotados con una flexibilidad conformacional excepcional, originada a partir de los múltiples grados de libertad de torsión, lo que hace también posible el plegamiento y la funcionalidad de las proteínas.

En este trabajo se ha llevado a cabo un estudio computacional orientado a identificar las conformaciones más estables de la homocisteína en fase gas. Con este fin se han empleado diferentes metodologías: métodos semiempíricos (PM3), métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (B3LYP) y métodos ab initio (MP2).

Se han explorado los diferentes métodos en la búsqueda de las conformaciones posibles. Finalmente se ha usado el método MP2 (6-31G++(d,p)), para clasificar de forma energética y estructuralmente las conformaciones obtenidas.

Homocysteine ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$) is the molecule to be treated in this end-of-degree work, it is a non-essential α -amino acid that has a three-link hydrocarbon side chain with a thiol as a terminal group. The amino acids are endowed with an exceptional conformational flexibility, originated from the multiple degrees of freedom of torsion, which also makes possible the folding and the functionality of the proteins.

In this work, a computational study aimed at identifying the most stable conformations of gas phase homocysteine has been carried out. With this purpose, different methodologies have been used: semi-empirical methods (PM3), methods based on the Density Functional Theory (B3LYP) and ab initio methods (MP2).

The different methods in the search for possible conformations have been explored. Finally, the MP2 method (6-31G++ d, p)) was used to classify the obtained conformations energetically and structurally.

INTRODUCCIÓN.

La homocisteína (Hcy) ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$) es un aminoácido no proteínogénico, siendo a nivel biológico un producto de degradación en el metabolismo de proteínas. Su presencia en el organismo en altas concentraciones se ha relacionado con un mayor riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, ya que se cree que los niveles elevados de homocisteína contribuyen a dañar las paredes arteriales. Dichos niveles pueden estar asociados con la aterosclerosis, un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares e incluso con la enfermedad de Alzheimer, la demencia [1] y las embolias cerebrales [2].

Los niveles de homocisteína en sangre tienden a ser más altos en las personas que comen mucha proteína animal y consumen pocas frutas y verduras de hoja, que proporcionan el ácido fólico y otras vitaminas B que ayudan al cuerpo a eliminar la homocisteína. Los altos niveles en sangre de homocisteína pueden, en muchos casos, normalizarse, y los consejos sobre la dieta y la suplementación con vitaminas han demostrado ser muy efectivos para reducir los niveles plasmáticos de homocisteína. Sin embargo, está claro que los suplementos vitamínicos pueden normalizar los niveles de homocisteína incluso cuando los niveles de vitaminas se encuentran dentro del rango normal, o en rango alto. Los factores metabólicos, ambientales y genéticos hacen que sea muy complicado determinar los requerimientos nutricionales individuales sin primero realizar una prueba de homocisteína; el resultado de dicha prueba puede definir la dieta y el régimen de suplementación vitamínica requerido. Los nutrientes más importantes que ayudan a reducir los niveles de homocisteína son el ácido fólico, las vitaminas B12, B6 y B2, el zinc y la trimetilglicina (TMG). [3]

La homocisteína se puede relacionar con algunos aminoácidos proteínogénicos como la Metionina (Met) y la Cisteína (Cys) (Figura 1), que son los únicos aminoácidos que forman parte de las proteínas y contienen un átomo de azufre en su composición. La metionina y la cisteína se incorporan a las proteínas en la etapa de traducción, mientras que las células evitan la incorporación de Hcy a las proteínas a través de un mecanismo de edición [4].

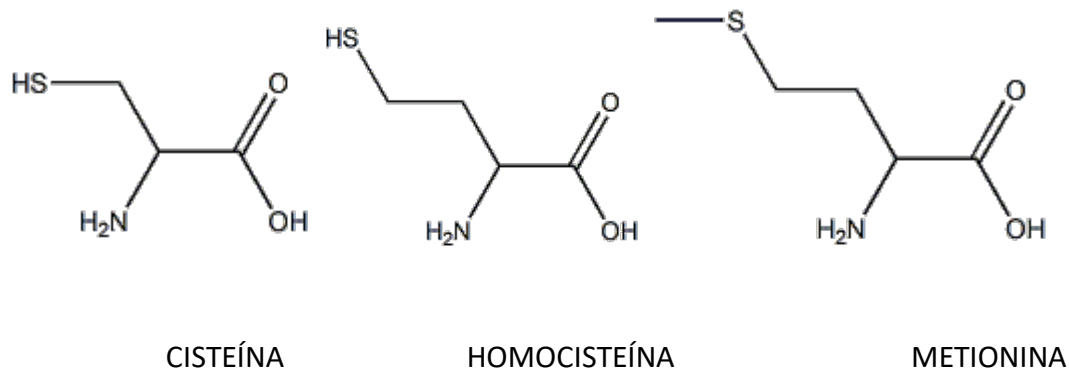


Figura 1: Cisteína, homocisteína y metionina.

La metionina es un aminoácido esencial hidrófobo, presenta una cadena lateral no polar (Figura 1), este aminoácido participa en la biosíntesis de la cisteína, sirve como donante de metilos en muchas reacciones de transferencia de metilos, uno de los destinos de la conversión de la metionina es la formación de homocisteína, que después puede dar lugar a la formación de cisteína o de nuevo convertirse en metionina. Por tanto, la homocisteína es un intermedio entre la cisteína y la metionina.

Tanto la cisteína como la homocisteína son α -aminoácidos no esenciales (pueden ser sintetizados por el organismo), que presentan un grupo tiol (SH) como grupo terminal de su cadena lateral, como se muestra en la figura 1. La diferencia estructural entre ambos aminoácidos es la existencia de un grupo metileno (CH_2) adicional en la cadena lateral de la homocisteína.

Es sabido que los aminoácidos son los encargados de formar las proteínas a través del enlace peptídico. La formación de dicho enlace genera una disposición espacial de la secuencia de aminoácidos. El estudio estructural de las proteínas distingue entre: estructura primaria, estructura secundaria, estructura terciaria y estructura cuaternaria (Figura 2). La estructura de las proteínas depende de las interacciones que se producen entre los diferentes aminoácidos y también con el medio.

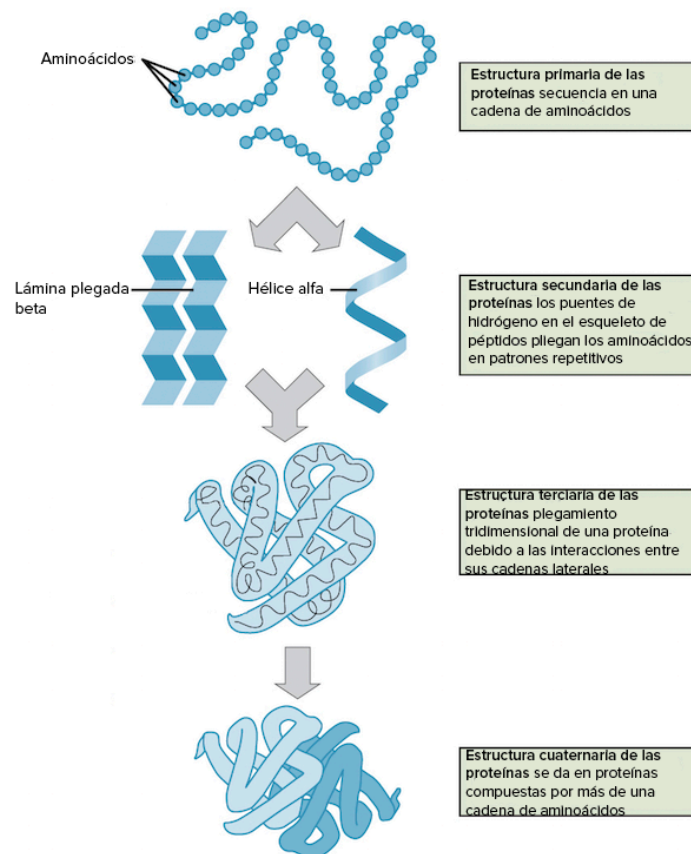


Figura 2: Disposición espacial de las diferentes estructuras que adopta una proteína [5].

Por este motivo resulta esencial conocer dicho tipo de interacciones, así como su naturaleza, para lo cual se hace necesario analizar en primer lugar la estructura de los aminoácidos, sus conformaciones y las interacciones que los estabilizan.

Los aminoácidos son conocidos por existir como especies dipolares denominadas zwitteriones ($(\text{NH}^+\text{CH}(\text{R})\text{COO}^-)$) en estado sólido y en solución acuosa, pero en la fase gaseosa están en la forma neutra canónica. Esta forma representa la mejor aproximación para comprender las propiedades inherentes de estos compuestos que son responsables de la forma específica de las proteínas.

Para realizar una primera introducción al análisis conformacional de aminoácidos [6], cabe mencionar en un primer lugar a la Glicina (Gly), ya que se trata del aminoácido más pequeño y el único no quiral de los aminoácidos proteínogénicos. Es un aminoácido no esencial, prototipo de unidad estructural esencial de otras proteínas y aminoácidos. La geometría

conformacional de la Glicina ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$) ha sido sujeto de muchos estudios teóricos [7], [8] y experimentales [9], [10], ya que es el aminoácido más sencillo, y es de esperar que no presente muchas conformaciones. Se han predicho 7 conformémeros (Figura 3) [4]. Pero se han observado solo los dos conformémeros más estables en energía, conformémeros 1 y 2, que están estabilizados por enlaces de hidrógeno.

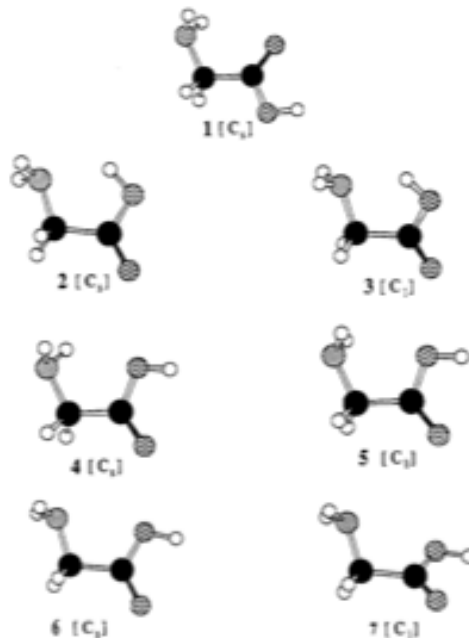


Figura 3: Conformaciones de la Glicina predichas a baja energía, tomados de la referencia [7].

Si analizamos los aminoácidos con una cadena lateral, la posibilidad de tener mayor número de conformaciones aumenta. Para la alanina (Ala), que se puede considerar el aminoácido con cadena lateral más sencilla, se predijeron 13 conformémeros posibles con cálculos ab initio [11]. Aquellos con la energía más baja son los que se muestran en la Figura 4.

El conformémero I exhibe un enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo y los átomos de hidrógeno del grupo amino ($\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$, enlace de tipo I). En el conformémero IIa, se establece un enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo y el átomo de N del grupo amino ($\text{N}\cdots\text{HO}$, enlace de tipo II), que se designa como conformémero IIb. Un tercer tipo de enlace de hidrógeno intramolecular, designado como III, se puede formar entre el grupo amino y el átomo de oxígeno del grupo carboxilo ($\text{NH}\cdots\text{O}-\text{H}$, enlace de tipo IV) y da lugar a conformémeros IIIa y IIIb [11].

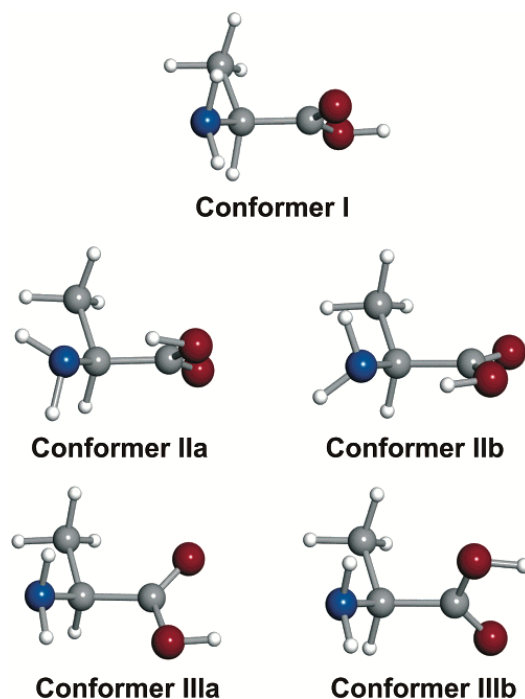


Figura 4: Confórmeros de la alanina más bajos en energía. (Figura tomada de la ref. [11])

Si aumentamos el tamaño de la cadena lateral, aumentamos la posibilidad de tener un mayor número de conformaciones. Sin embargo, en la mayoría de los casos se descubrió que la existencia de una cadena lateral no polar como es el caso del aminoácido valina (Val) [12], isoleucina (Ile) [13], leucina (Leu) [14] y fenilalanina (Phe) [15] tiene una influencia insignificante sobre las preferencias conformacionales, y el conformero más estable exhibe un enlace de hidrógeno intramolecular de tipo I [16].

Por otro lado, si la cadena lateral es polar puede presentar interacciones de enlace de hidrógeno. Esto es observable en el aminoácido serina (Ser), que presenta 11 confórmeros estables en energía (Figura 5) siendo el conformero I_a el mínimo global ya que presenta dos tipos de enlaces de hidrógeno, que contribuyen a una estabilidad mejorada. El grupo amino muestra una interacción con el grupo carbonilo (NH \cdots O=C, tipo I), de manera simultánea se establece un segundo enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo (donante de protones) y el par de electrones no enlazantes en el átomo de nitrógeno (OH \cdots NH). Además, este conformero tiene el grupo carboxílico en una configuración cis, lo que aumenta su estabilidad [17].

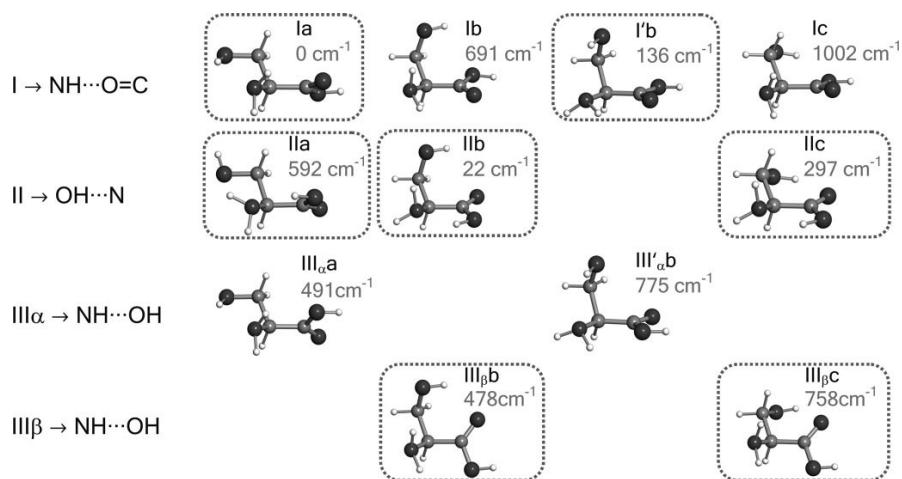


Figura 5: Conformeros más estables en energía de la serina. Los conformeros enmarcados se han observado experimentalmente. (Figura tomada de la referencia [17]).

Este tipo de interacciones pueden incluso llegar a alterar el orden de estabilidad encontrado hasta el momento, es lo que ocurre en el aminoácido Cisteína (Cys) cuya conformación más estable es la II_b (Figura 6) que exhibe un enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo carboxílico y el par de solitario de electrones en el átomo de nitrógeno del grupo amino (N...HO). Esto requiere una configuración trans del grupo carboxilo (COOH) [18].

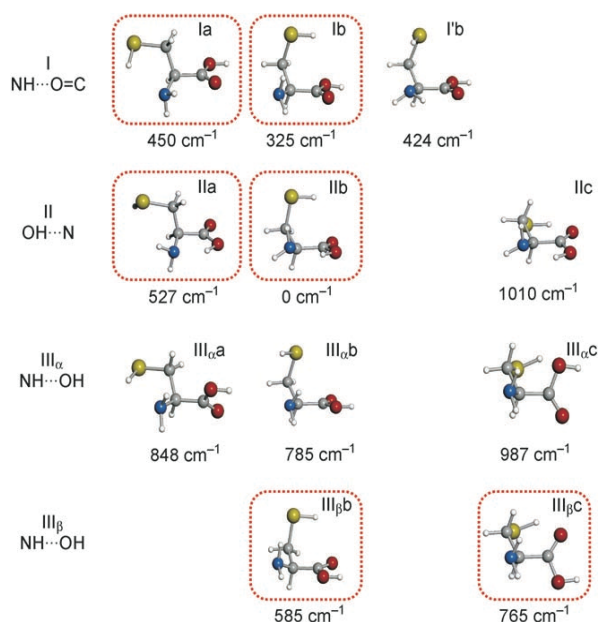


Figura 6: Conformeros más estables de la cisteína. Aquellos enmarcados se han observado experimentalmente (Figura tomada de la referencia [16]).

En base a estos datos cabe destacar las interacciones de enlaces de hidrógeno existentes en la cadena lateral polar de los aminoácidos. Los enlaces de hidrógeno formados por el grupo tiol de la cadena lateral son de interés en nuestro caso, por la presencia del grupo tiol en la Hcys, ya que aportan estabilidad energética a las conformaciones como se ha demostrado previamente. Aunque los enlaces de hidrógeno S-H ... X (X= O, N) se conocen desde hace mucho tiempo a partir de investigaciones tempranas de interacciones en mercaptanos líquidos [19], [20], los enlaces de hidrógeno S-H ...X no son tan débiles como se creía en un primer momento. Estudios espectroscópicos mostraron que se trataba de interacciones que podían ser fuertes [21]. Un análisis sistemático de numerosas estructuras cristalinas de proteínas [22] sugirieron valores más precisos para los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno S-H ... X con diferentes receptores. Los parámetros geométricos medios de los enlaces de hidrógeno S-H ... O en proteínas (S-H ... O y S ... O distancias de 2.41 y 3.48 Å y S-H ... O ángulo de 142.7 °) son parámetros muy similares a los encontrados en cristales moleculares de compuestos que contienen grupos sulfhidrilo y a los encontrados también en el trabajo. Una simulación de dinámica molecular también ha demostrado que un enlace de hidrógeno formado por un residuo de cisteína y un átomo de carbonilo O en la estructura principal es bastante estable. [21]

Así pues, el paisaje conformacional de los aminoácidos se caracteriza por un delicado equilibrio de interacciones covalentes y no covalentes (especialmente enlaces de hidrógeno), lo que puede dar como resultado un gran número de confórmers de baja energía [23]. Los aminoácidos se distinguen por una excepcional flexibilidad conformacional que se origina a partir de múltiples grados de torsión, lo que hace posible el plegamiento y la funcionalidad de las proteínas [17]. Mientras que las fuerzas covalentes determinan el esqueleto molecular, la isomería conformacional está controlada por interacciones intramoleculares más débiles, especialmente enlaces de hidrógeno, así como interacciones de tipo $n \cdots \Pi^*$, como ocurre en el ácido γ -aminobutírico (GABA) [24], β -alanina [25] y la hidroxiprolina [26].

El estudio conformacional de biomoléculas no solo es importante a nivel biológico, sino también a nivel astronómico, ya que investigaciones astronómicas han revelado la existencia de aminoácidos en el espacio interestelar como la Glicina [27], [28] [29] y la Urea [30], entre otros sistemas de interés [31].

En este trabajo presentamos el análisis de las posibles conformaciones estables de la homocisteína.

3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

3.1 OBJETIVOS.

La finalidad de este trabajo es la determinación de las posibles conformaciones de la homocisteína en fase gas y el análisis de sus energías relativas.

Los objetivos que nos hemos propuesto alcanzar en el presente Trabajo Fin de Grado son los siguientes:

- Estudiar las diferentes conformaciones de la homocisteína neutra en fase gas con los diferentes métodos teóricos usados habitualmente.
- Realizar una optimización de la geométrica de los diferentes confórmeros obtenidos con cada método.
- Analizar de forma comparativa las diferencias energéticas existentes entre los confórmeros más estables.
- Analizar las diferentes interacciones intramoleculares que estabilizan estos confórmeros.

3.2 PLAN DE TRABAJO.

El desarrollo del presente Trabajo Fin de Grado se ha llevado a cabo siguiendo el Plan de Trabajo que se describe a continuación:

- Búsqueda de antecedentes en la bibliografía.
- Búsqueda conformacional de la homocisteína mediante diferentes métodos computacionales.
- Optimización de la geometría de los confórmeros obtenidos a partir de los cálculos teóricos iniciales.
- Comparación de los métodos teóricos empleados a partir de las energías y las constantes de rotación obtenidas para cada una de las conformaciones.
- Análisis y estudio comparativo de las diferencias energéticas existentes entre los confórmeros más estables y las interacciones que los estabilizan.
- Elaboración de la presente memoria.

4. METODOLOGÍA.

El estudio de la conformación del aminoácido homocisteína se ha realizado utilizando diferentes métodos teóricos de cálculo. Para entender dicho estudio es necesario explicar, previamente, los métodos teóricos utilizados y su fundamento dentro de la mecánica cuántica.

4.1 Mecánica cuántica. Fundamentos.

La mecánica cuántica [32a] fue desarrollada durante el siglo XX con el fin de suplir las carencias y dificultades que presenta la mecánica clásica para explicar el comportamiento microscópico de la materia.

Intensidades en la luz emitida por un sólido caliente (radiación del cuerpo negro) [32a] llevó a Plank a postular que el intercambio de energía entre luz y materia está cuantizado. El efecto fotoeléctrico [33] fue otro fenómeno que muestra la necesidad de introducir la cuantización de la energía, dicho fenómeno fue descubierto por Heinrich Hertz y explicado por Einstein [32a], quien propuso la existencia de los fotones como partículas asociadas a la luz. Más tarde de Broglie postuló que todas las partículas microscópicas tienen también naturaleza ondulatoria.

Un hecho relevante es que no se puede definir el estado de una partícula microscópica como en la mecánica clásica, es decir, no se puede conocer la posición y la velocidad de dicha partícula en un instante de tiempo concreto, lo que define el principio de incertidumbre. Sin embargo, en la mecánica cuántica dicho estado se puede definir con la función de onda $\Psi(x, t)$, depende de la posición (x) y del tiempo (t), la cual contiene toda la información posible acerca del sistema.

El concepto de función de onda y la ecuación que describe su cambio con el tiempo fueron descubiertos en los años 20 por Schrödinger [32a]. Esta ecuación, que es la base de la mecánica cuántica, es la siguiente, donde m es la masa de la partícula y V su energía potencial:

$$-\frac{\hbar}{2\pi i} \frac{\partial \Psi(x, t)}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \frac{\partial^2 \Psi(x, t)}{\partial x^2} + V(x, t)\Psi(x, t) \quad [4.1]$$

En las simulaciones computacionales no es necesario conocer la dependencia del sistema con el tiempo, ya que se busca conocer valores estacionarios de la energía. Por tanto, se tratará de resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo [34], que es mucho más sencilla:

$$-\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \frac{\partial^2 \psi(x)}{\partial x^2} + V(x) \psi(x) = E \psi(x) \quad [4.2]$$

que se puede reescribir usando el operador hamiltoniano \hat{H} del siguiente modo:

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m} \frac{\partial^2}{\partial x^2} + V(x) \quad 4.3$$

$$\hat{H}\psi(x) = E\psi(x)$$

En sistemas moleculares, considerando que los núcleos y que los electrones son masas puntuales y despreciando las interacciones de spin-órbita y otras interacciones relativistas [32b], el hamiltoniano \hat{H} tiene la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \hat{H} = & -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} \\ & + \sum_j \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}} \end{aligned} \quad [4.4]$$

donde α y β se refieren a los núcleos y donde i y j se refieren a los electrones. El primer término es el operador correspondiente a la energía cinética de los núcleos; el segundo término es el operador para la energía cinética de los electrones; el tercero representa las repulsiones electrostáticas entre los núcleos, siendo $r_{\alpha\beta}$ la distancia entre los núcleos α y β de número atómico Z_{α} y Z_{β} respectivamente; el cuarto término representa las atracciones electrostáticas entre los electrones y el núcleo, siendo $r_{i\alpha}$ la distancia entre el electrón i y el núcleo α ; el último término representa las repulsiones electrostáticas entre los electrones, donde r_{ij} es la distancia entre los electrones i y j .

Para simplificar la resolución de esta ecuación se utiliza la aproximación de Born Oppenheimer [32a]. Esta se fundamenta en el hecho de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones, $m_\alpha \gg m_e$. Por ello, los electrones se mueven mucho más rápidamente que los núcleos. Así dicha aproximación considera que el núcleo permanece estático respecto al movimiento de los electrones.

Entonces, considerando a los núcleos fijos se pueden separar los movimientos electrónicos y nucleares y así obtener la ecuación de Schrödinger para el movimiento electrónico, como se muestra en la ecuación 4.5:

$$(\hat{H}(r, R)_{elec} + V(R)_{NN})\psi(r, R)_{elec} = U(R)\psi(r, R)_{elec} \quad [4.5]$$

donde r y R representan las dependencias de coordenadas electrónicas (r) y nucleares (R) de operadores y función de onda, U es la energía electrónica incluida la repulsión nuclear, y el hamiltoniano electrónico $\hat{H}(r, R)_{elec}$ y el término $V(R)_{NN}$ están descritos por las siguientes expresiones:

$$\hat{H}(r, R)_{elec} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2m} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_\alpha \sum_i \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_j \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad [4.6]$$

$$V(R)_{NN} = \sum_\alpha \sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{r_{\alpha\beta}} \quad [4.7]$$

En esta última expresión, las distancias internucleares $r_{\alpha\beta}$ permanecen constantes, ya que los núcleos permanecen estáticos. De este modo V_{NN} se puede tratar como un parámetro.

Por lo tanto, al ser V_{NN} una constante, se puede omitir sin que afecte a las funciones de onda. Si se omite este término, correspondiente con la repulsión electrónica, se obtiene la siguiente expresión:

$$\hat{H}(r, R)_{elec}\psi_{elec}(r, R) = E_{elec}\psi_{elec}(r, R) \quad [4.8]$$

De este modo, se conoce la energía puramente electrónica E_{elec} del correspondiente sistema y su función de onda $\psi(r, R)_{elec}$. Para obtener la energía electrónica $U(R)$ desde el valor de la E_{elec} , basta con sumar el valor constante V_{NN} para la posición de los núcleos asumida.

Conocer la energía electrónica $U(R)$ de un sistema en función de las diferentes configuraciones nucleares (R) permite representar la Superficie de Energía Potencial (SEP) de dicho sistema, que representa la energía potencial en que se mueven los núcleos

En la Superficie de Energía Potencial [35] se observan mínimos de energía que se corresponden a configuraciones de equilibrio que se corresponden con conformeros estables. Conocer la estructura de equilibrio permite conocer las distancias y ángulos de enlace, las energías de disociación de enlace, etc. En el siguiente apartado se describe la SEP con mayor detalle.

4.2. Superficie de Energía Potencial (SEP).

El concepto de SEP descansa sobre la aproximación de Born-Oppenheimer [32a], [32b] anteriormente descrita.

La superficie de energía potencial se define entonces como la representación de la suma de la energía electrónica más el término de repulsión internuclear para las posibles configuraciones nucleares.

Una molécula de N átomos no lineal, tiene $3N$ coordenadas nucleares, de las cuales 3 son traslaciones, 3 rotaciones de la molécula como un todo: Estas no modifican la energía electrónica, ya que no afectan a la distancia internuclear. Por este motivo $U(R)$ va a ser una función de $3N-6$ variables. En realidad, la SEP es una hipersuperficie, ya que si tenemos n variables o coordenadas geométricas necesitaríamos un espacio de dimensión $n+1$ para representarla. En el espacio tridimensional (o bidimensional) se acude a cortes en la SEP o proyecciones en un plano. (Figura 7.)

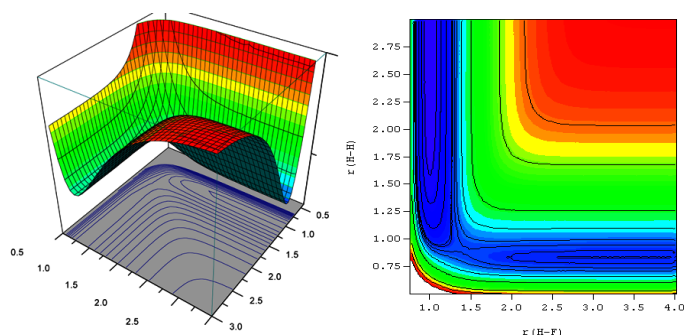


Figura 7: Ejemplo de representación tridimensional y de proyección en el plano de la SEP.

Para poder realizar un estudio de la SEP, se suele emplear una aproximación que considera todas las variables del sistema, pero sólo estudia aquellos puntos máximos y mínimos (puntos estacionarios o críticos), puntos para los cuales la primera derivada de la energía se hace cero. El estudio topológico de la SEP permite diferenciar dos tipos de puntos críticos, cuya naturaleza vendrá dada por la segunda derivada:

- Mínimos: todas las derivadas segundas de la energía son positivas. Corresponden a estructuras de equilibrio; reactivos, productos e intermedios de reacción. (Figura 8.)
- Puntos de silla de primer orden: todas las segundas derivadas son positivas, excepto una que es negativa (máximo) a lo largo de la coordenada de reacción. Estos se asocian a los estados de transición. La estructura del estado de transición corresponde con el punto máximo a lo largo del camino de mínima energía o coordenada de reacción.

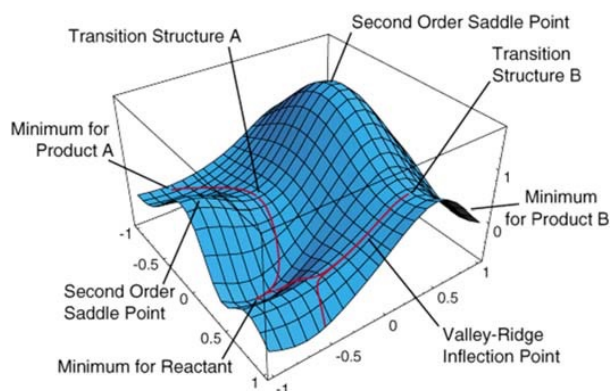


Figura 8: Muestra la superficie de energía potencial. Las estructuras de equilibrio corresponden a los mínimos de la SEP. El estado de transición corresponde con el máximo del camino de mínima energía [37].

Para encontrar los confórmeros que se corresponden con los mínimos de la SEP se realizan las optimizaciones de la geometría para que la energía resultante sea un mínimo. Existen varios métodos de optimización que emplean el vector gradiente y el vector Hessiano de forma diferente (steepest descent, gradientes conjugados, eigenvector following, etc).

A partir de la SEP, también pueden calcularse las frecuencias de vibración para los distintos mínimos. Para ello una vez determinado ese mínimo se calculan las derivadas segundas de la energía con respecto de las coordenadas internas de la molécula, obteniendo una matriz de constantes de fuerza. A partir de estas constantes de fuerza pueden calcularse las frecuencias de vibración asociada a cada una de las coordenadas normales de vibración.

Para un auténtico mínimo de la SEP, todas estas frecuencias serán positivas, mientras que para un estado de transición tendrá una derivada segunda negativa, que corresponde al máximo de una coordenada, y el resto positivas. La derivada segunda negativa resulta en una frecuencia imaginaria.

4.3. Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger Electrónica.

La ecuación de Schrödinger electrónica ha de resolverse usando métodos aproximados, como se comentó anteriormente. Hay diferentes metodologías que permiten resolver esta ecuación, a continuación, se describen aquellas utilizadas en este trabajo.

4.3.1. Métodos basados en campos de fuerza; mecánica molecular.

Debemos indicar en primer lugar que estos son métodos mecanoclásicos que incluimos aquí porque sus resultados suelen utilizarse como punto de partida para cálculos mecanocuánticos y son los únicos prácticamente utilizables para macromoléculas.

En esta metodología no se tiene en cuenta la energía electrónica, sino que se consideran las moléculas a través de un modelo semejante a uno de bolas y muelles, donde los átomos son representados como bolas y los enlaces como muelles. Se trata de evaluar la energía mecánica involucrada en la deformación molecular (estiramiento de enlaces, giros, torsiones, etc.). Nos encontramos con una aproximación muy simplificada, en la que no se toma en consideración ningún efecto cuántico y

únicamente se aplica la mecánica clásica. En contrapartida se puede abordar el estudio de sistemas de gran tamaño y, para problemas como el del análisis conformacional donde no hay rupturas de enlace, constituye una primera aproximación a la resolución del problema.

Como todo método por simplificado que sea presenta unas ventajas y unas limitaciones.

- Ventajas:

1. Son cálculos generalmente poco costosos y por tanto muy rápidos, por lo que permiten estudiar sistemas muy grandes, incluso conteniendo miles de átomos como por ejemplo proteínas u otras macromoléculas.
2. Permiten obtener información sobre:
 - Geometría molecular.
 - Energía conformacional.
 - Barreras de interconversión.
 - Frecuencias de vibración.
 - Algunas magnitudes termodinámicas.

- Limitaciones:

1. Precisión y fiabilidad limitada. Pueden conducir a predicciones erróneas por su simplicidad.
2. Debido a su hipótesis de partida, no permiten obtener ninguna información sobre las propiedades electrónicas ni sobre procesos que comporten cambios electrónicos.

4.3.2 Métodos mecano-cuánticos.

En ellos se aplican las ecuaciones de la Mecánica Cuántica para el estudio de los sistemas moleculares. Aunque el coste computacional sea mayor y estos métodos presenten limitaciones en cuanto a las dimensiones de la molécula, proporcionan resultados mucho más

fiables que los métodos de Mecánica Molecular. Podemos distinguir entre las siguientes metodologías:

4.3.2.1 Métodos semiempíricos.

En ellos se pueden despreciar algunos términos del Hamiltoniano o simplificar algunas integrales, obteniéndolas a partir de información experimental [38], [39]. Se puede distinguir entre:

- Método de Hückel. Se desprecia la repulsión interelectrónica en el hamiltoniano y las integrales se obtienen a partir de información experimental. Por ejemplo, se utiliza el método de Hückel (HMO, Hückel Molecular Orbital) para moléculas con sistema de electrones π conjugados y el Extended Hückel (EHMO) para tratar moléculas generales.
- Métodos ZDO (Zero Differential Overlap) y derivados:
 - Métodos que pretenden reproducir los resultados de los cálculos con el método de Hartree-Fock, CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), NDDO (neglect of diatomic differential overlap) de la escuela de Pople.
 - Métodos que pretenden reproducir los datos experimentales: MINDO (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap), MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap), AM1 (Austin Model 1), PM3 (Parameterized Model number 3), de la escuela de Dewar.

4.3.2.1 Métodos “ab initio” (a partir de primeros principios).

Se plantea un Hamiltoniano efectivo y las integrales se evalúan haciendo uso únicamente de los valores de constantes universales, no haciendo uso de información experimental. Se pueden clasificar [38] como:

- Hartree-Fock (HF) o método de Campo Autoconsistente [39] (SCF, self consistent field): la repulsión interelectrónica se considera de forma promediada.
- Métodos post-HF. Incorporación de correlación electrónica a través de procedimientos variaciones (CI, MCSCF), perturbativos (MP), o agregados acoplados (CC).

4.3.2.2 Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

Aplica una metodología alternativa, centrándose en la densidad electrónica. Puede formularse no obstante de manera parecida al método Hartree-Fock (formulación de Kohn-Sham) [36].

A continuación, se describe de forma breve los dos últimos subapartados, ya que son los que más se han empleado en el presente trabajo.

4.4 Teoría del Funcional de Densidad (DFT).

La teoría del funcional de densidad se basa en los teoremas de Hohenberg y Kohn [40], parte del principio de que la energía del estado electrónico fundamental puede ser determinada mediante la densidad electrónica del sistema. Partiendo de que existe una relación entre la densidad electrónica y la energía, se puede deducir que:

- Las propiedades de un sistema polielectrónico están determinadas por la densidad electrónica de carga. En particular, la energía electrónica de un sistema de N electrones es una función de la densidad electrónica.
- La densidad electrónica asociada a la energía del estado fundamental es la densidad del estado fundamental, ya que otra densidad proporciona otra energía más alta.

Por tanto, la energía de un sistema en su estado fundamental es un funcional de la densidad electrónica, pero se desconoce la forma de dicho funcional. Sólo se dispone de aproximaciones más o menos elaboradas al funcional exacto de la densidad que se quiere obtener. Estas aproximaciones se basan principalmente en el número y tipo de componentes que incorporan, y se clasifican de la siguiente forma:

- Aproximación de la densidad local (LDA): funcionales que incorporan únicamente información de la densidad electrónica [41].
- Aproximación del gradiente generalizado (GGA): funcionales que incorporan información tanto de la densidad electrónica como de su gradiente [41].
- Funcionales híbridos son aquellos que además de la información de la densidad y su gradiente, añaden parte de la contribución de intercambio Hartree-Fock (HF) [32b].

Se han desarrollado varios funcionales de intercambio y funcionales de correlación, que no vamos a detallar en este TFG. Un funcional híbrido se puede generar combinando cualquier opción de estos funcionales de intercambio y de correlación, pero no todos proporcionan resultados buenos y hay que saber combinarlos de acuerdo con concordancias computacionales y resultados previos. Los más utilizados son aquellos que combinan el funcional de intercambio B88 con los de correlación P86, LYP88 o PW91, generando los funcionales híbridos BLYP, BP86 y BPW91. El funcional híbrido más utilizado en la actualidad debido a sus buenos resultados es el B3LYP, y uno de los que se han utilizado en este trabajo [42].

- Funcionales meta-GGA híbridos: incorporan tanto parte del intercambio Hartree-Fock como la laplaciana de la densidad.

4.4.1. Teoría de perturbaciones de Møller-Plesset.

El Método de Perturbaciones de Møller-Plesset (MP) [43] parte de la teoría de perturbaciones general de Rayleigh-Schrödinger e incluye la energía de correlación entre pares de electrones, energía que no se puede obtener con el método de Hartree-Fock (HF). La correlación electrónica en este método se trata como una perturbación sobre el Hamiltoniano (H') (Ec. 4.9).

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{H}' \quad \left[\begin{array}{l} \hat{H}_0 = \sum_i \hat{h}_{ii} \\ \hat{H}' = \hat{V}_{ee} \end{array} \right. \quad [4.9]$$

Las funciones de onda y energías se obtienen como desarrollos que incorporan las correcciones de orden n : Ψ^n , E^n

$$\Psi = \lambda_0 \Psi^{(0)} + \lambda_1 \Psi^{(1)} + \lambda_2 \Psi^{(2)} + \dots = \sum_k \lambda_k \Psi^{(k)} \quad [4.10]$$

$$E = \lambda_0 E^{(0)} + \lambda_1 E^{(1)} + \lambda_2 E^{(2)} + \dots = \sum_K \lambda_K E^{(k)}$$

En el Método de Perturbaciones de Møller-Plesset (MP) el Hamiltoniano de orden cero ($\hat{H}^{(0)}$) que se toma es una combinación de operadores de Fock monoeléctricos, extendido al número total de electrones del sistema.

Para simplificar la ecuación se trunca el desarrollo en serie, obteniendo distintos niveles de aproximación de perturbaciones:

- MP0 + MP1= HF
- MP2 teoría de perturbaciones de segundo orden.
- MP3 tercer orden.
- MP4 cuarto orden.
-
- MPn orden n

Hay que indicar que las funciones de onda de orden 0 son los determinantes de Slater obtenidos con el método de Hartree-Fock.

$$\hat{H}^{(0)} = \sum_{n=1}^{2N} \hat{f}(n) \quad [4.12]$$

$$E^{(0)} = 2 \sum_{n=1}^N \varepsilon_n \quad [4.13]$$

Con estas definiciones se obtiene una energía de orden cero, que corresponde a la suma de las energías de los orbitales moleculares que conforman el determinante de Slater del método Hartree-Fock. La corrección de orden cero más la de orden uno da lugar a la energía HF. Así la primera corrección significativa es la de orden dos (MP2).

La mayor limitación de los métodos MPn es que necesitan que la función de onda de orden cero (la que representa la solución de HF) sea una muy buena aproximación de la función de onda real, es decir que el término perturbativo que se introduce sea muy pequeño.

El nivel de aproximación de perturbaciones empleado en el desarrollo de este trabajo fin de grado ha sido MP2.

4.5 Funciones base.

Todas las metodologías que utilicen la mecánica cuántica para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica de moléculas poliatómicas, necesitan de la ayuda de un conjunto de funciones base que definan los orbitales moleculares como una combinación lineal de las mismas. Tanto los métodos basados en el funcional de la densidad como en los “ab initio”, las funciones de base son funciones matemáticas que tienen que estar necesariamente relacionadas con los orbitales atómicos. Por lo que los orbitales moleculares se pueden expresar como:

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^m C_{i\mu} \chi_{\mu} \quad 4.14$$

Donde $C_{i\mu}$ son los coeficientes de expansión del orbital molecular y χ_{μ} son las funciones de base centradas en los átomos. Los cálculos realizados en este estudio nos proporcionan los coeficientes de expansión, ya que las funciones de base se desarrollan previamente por grupos de investigación especializados.

4.5.6 Métodos y bases utilizados.

En el desarrollo de este trabajo se han empleado principalmente los programas Spartan y Gaussian [44]; se han empleado diferentes métodos y bases generando varios niveles de cálculo, los cuales se han empleado para la optimización de la geometría.

Los métodos empleados:

- Teoría de perturbaciones de Moller-Plesset (segundo orden) [43].
- Funcionales DFT:
 - B3LYP: Es un funcional híbrido y es el funcional más utilizado. Se combina una expresión para la energía de intercambio del método de Hartree-Fock, con una expresión para la energía de correlación que mezcla el funcional VWN con el funcional LYP. [45]

- GD3: Consiste en la adición de parámetros descritos por Grimme para la corrección empírica de la dispersión [46] B3LYP, mal descrita por el funcional.

Las bases empleadas:

- En el método AM1: Está parametrizado para los elementos C, H, O, N, B, F, Cl, Si, P, S, Li, Be, Al, Ge, Sn, Pb, Br, I, Zn, Hg. Da buenos resultados para moléculas orgánicas. Los orbitales de valencia correspondientes al mismo átomo pueden ser diferentes. No da buenos resultados para moléculas con enlaces peptídicos.
- En el método PM3: A diferencia de AM1, las integrales de repulsión electrónica se toman como parámetros a optimizar, en AM1, se obtenían mediante datos espectrales atómicos. Es un método parametrizado para C, H, O, N, B, F, Cl, Si, P, S, Li, Be, Al, Ge, Sn, Pb, Br, I, Zn, Hg, As, Sb, Bi, Se, Te, Ga, In, Tl, Mg, Cd.
- En los métodos DFT y “ab initio”6-311G++(d,p): Se trata de una base extendida de valencia, los orbitales internos se describen por una única función contraída, y los orbitales de valencia se presentan mediante más de una función. Así una base 6-311G es una base de valencia, en la que el orbital interno está representado por una función de 6 gaussianas y los orbitales de valencia por 3 funciones, una de 3 gaussianas y otras dos de una gaussiana. Para realizar cálculos moleculares es necesario añadir a estos conjuntos de base funciones de polarización (funciones correspondientes a un número cuántico angular superior) para poder describir correctamente los cambios de densidad electrónica de un átomo en su entorno molecular. La base 6-311G (d,p) indica que se añade a la función 6-311G una función de polarización d para los átomos pesados y una función de polarización p para los átomos de hidrógeno. Asimismo, en algunos sistemas es necesario introducir en la base funciones difusas (funciones con el mismo número cuántico angular que las de la capa de valencia, pero más extendidas en el espacio, es decir son funciones gaussianas con exponentes más pequeños. Así pues, la base 6-311+G añade una función difusa s y una p a los átomos pesados, si se añade otro símbolo + a la base, 6-31++G, con es el caso de la base empleada, se añade también funciones difusas s a los átomos de hidrógeno [32b].

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Debido a la riqueza conformacional que presenta la homocisteína se hace necesario emplear un procedimiento sistemático basado en su disposición espacial para nombrar los diferentes conformeros y así poder identificarlos fácilmente. Para ello nos basamos en las normas de la IUPAC [47].

Disponemos la molécula de estudio como se muestra en la figura 9 e identificamos los carbonos α , β , γ .

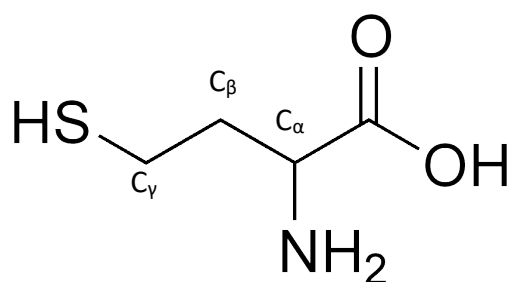


Figura 9: Estructura de la homocisteína con los carbonos α , β , γ señalados.

La primera clasificación se realizará atendiendo a las interacciones que pueden presentar el grupo amino (NH $_2$) y el grupo carboxilo (COOH), tal y como están descritas en el α -aminoácido alanina [25]. Estas interacciones son de tres tipos:

Tipo I: NH $_2$...O=C-OH (Figura 10)

Tipo II: OH...NH $_2$ (Figura 11)

Tipo III: NH $_2$...OH-C=O (Figura 12)

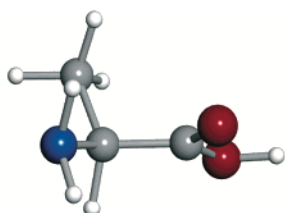


Figura 10: Conformero de tipo I del α -aminoácido alanina.

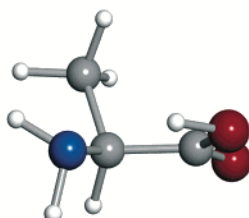


Figura 11: Conformero de tipo II del α -aminoácido alanina.

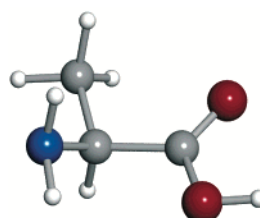


Figura 12: Conformero de tipo III del α -aminoácido alanina.

En los conformeros de tipo I y tipo III la interacción entre los hidrógenos del grupo amino (NH_2) y el grupo carboxilo (COOH) puede producirse de tres maneras. Como se observa en la figura 13 la interacción entre ambos grupos se produce con el hidrógeno que queda por encima del plano (hidrógeno *up*) que forma el grupo amino y los carbonos del aminoácido en la perspectiva en que se muestra y el oxígeno del grupo carboxilo, en la nomenclatura diferenciaremos este hecho añadiendo una "a" como subíndice al tipo de interacción (tipo I_a, tipo III_a); si la interacción se produce con el hidrógeno que se encuentra por debajo de plano, hidrógeno *down*, (Figura 14) lo denotaremos con un subíndice b en el tipo de interacción (tipo I_b, tipo III_b) y por último si la interacción es bifurcada, se produce entre los dos hidrógenos del grupo amino y el grupo carboxilo, (Figura 15) lo denotaremos con una prima en el tipo de interacción (tipo I', tipo III').

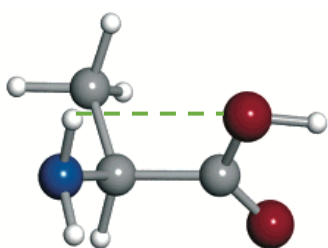


Figura 13: Interacción de tipo III_a.

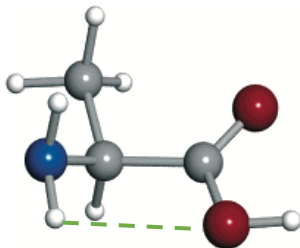


Figura 14: Interacción de tipo III_b.

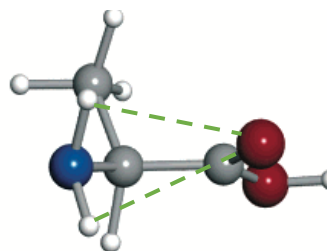


Figura 15: Interacción de tipo I'.

Una vez que se ha realizado la clasificación en función del tipo de interacción existente entre el grupo amino (NH_2) y el grupo carboxilo (COOH), se tiene en cuenta la disposición de la cadena lateral. Para ello se utilizarán las proyecciones de Newman en las que se toma como referencia común la cadena lateral del carbono posterior situada de forma vertical y orientada hacia arriba. Debido a que la cadena lateral presenta tres eslabones se emplearán tres proyecciones de Newman:

1. En la Primera proyección de Newman se alinean los carbonos α y β y nos fijamos en la posición que se encuentra el grupo amino respecto de la cadena lateral, como se muestra en la figura 16.

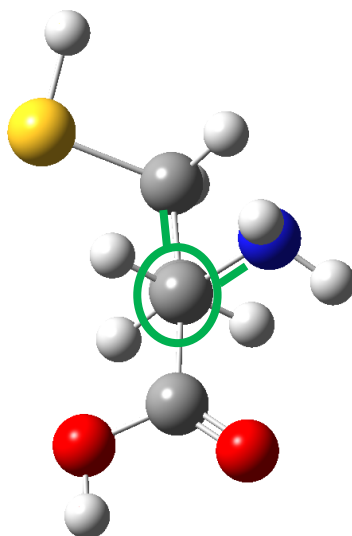


Figura 16: Proyección de Newman de la homocisteína con los carbonos α y β alineados.

2. La siguiente proyección de Newman que se lleva a cabo es aquella en la que los carbonos β y γ aparecen alineados y observamos la disposición existente entre el carbono α y el grupo terminal tiol (SH) de la homocisteína (Figura 17).

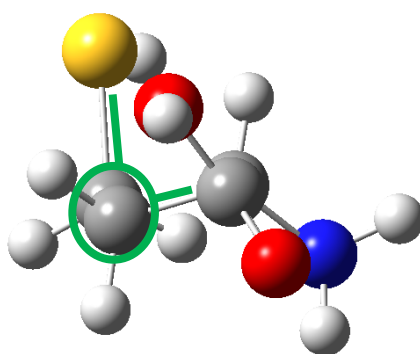


Figura 17: Proyección de Newman de la homocisteína con los carbonos β y γ alineados.

3. En la última proyección de Newman que debemos llevar a cabo se alinean el carbono γ y el azufre del grupo tior terminal (SH), en este caso se observa en que posición se encuentra el hidrógeno perteneciente al grupo tior con respecto al resto de la cadena lateral (Figura 18).

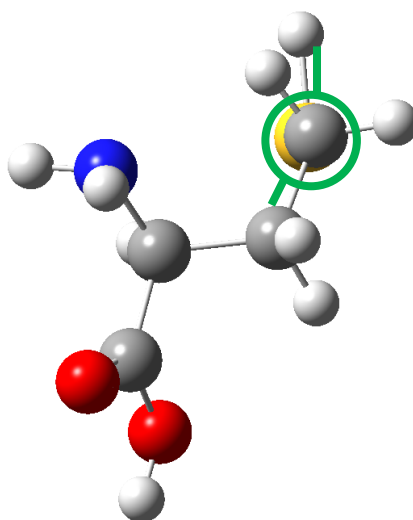
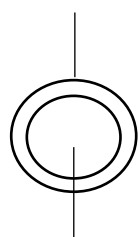
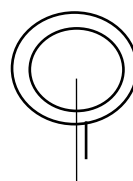


Figura 18: Proyección de Newman de la homocisteína con el carbono γ y el azufre del grupo tior alineados.

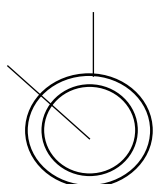
Una vez realizadas las tres proyecciones de Newman anteriormente descritas y teniendo en cuenta la disposición de los sustituyentes se realiza la siguiente clasificación.



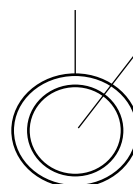
Disposición T (antiperiplanar)



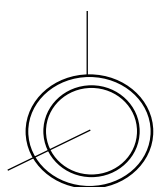
Disposición C (Synperiplanar)



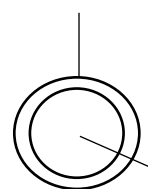
Disposicion G^+ (+synclinar)



Disposición G^- (-synclinar)



Disposición A⁺ (+ anticliniar)



Disposición A⁻ (-anticliniar)

5.1 ANÁLISIS CONFOMACIONAL.

El análisis conformacional de la homocisteína se ha realizado en base a la metodología descrita previamente. En primer lugar, con el programa Spartan se realizó una búsqueda conformacional empleando cálculos semiempíricos con el método PM3, cálculos basados en la Teoría del Funcional de Densidad, a nivel B3LYP [45] con la base 6-31G(d) y en último lugar se realizaron cálculos ab initio MP2 [43] con la misma base. Una vez que se obtuvieron los primeros resultados se observó que existían conformaciones de tipo I y de tipo III y que no se encontraban presentes conformaciones de tipo II (tipo de confórmeros que han sido detectados experimentalmente en aminoácidos [25], [27]). Para solventar este hecho se realizó una nueva búsqueda conformacional específica, partiendo de una estructura en trans del grupo carboxílico con el programa Spartan, los resultados obtenidos mostraron 51 confórmeros de tipo II con cada método computacional empleado.

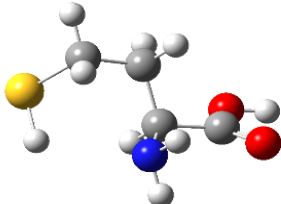
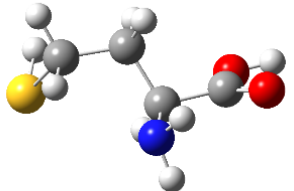
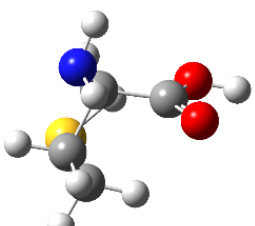
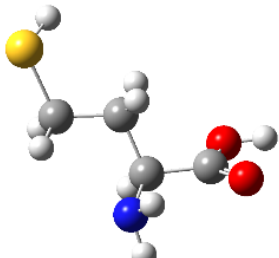
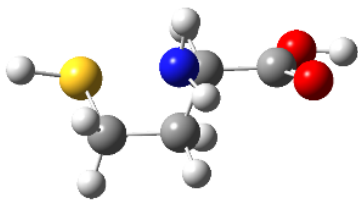
Con los primeros resultados obtenidos en el programa Spartan, se obtuvieron 150 conformaciones distintas con cada uno de los métodos, de las cuales 60 eran de tipo I, 51 de tipo II y 39 de tipo III. A continuación, con el programa Gaussian [44] se realizó una optimización de la geometría de cada una de las diferentes conformaciones empleando los métodos B3LYP-D3 Y MP2, en ambos casos con la base 6-311++G(d,p).

Para realizar el análisis conformacional, se tomaron datos de las energías relativas de cada uno de los confórmeros y de las constantes de rotación; ya que las distintas conformaciones pueden estabilizarse y converger en el mismo confórmero. Las constantes de rotación son inversamente proporcionales a los momentos de inercia

en el sistema de ejes principales de inercia de la molécula [48]. Por lo tanto, dependen únicamente de las coordenadas y masas de cada átomo, siendo únicas para cada conformero o isotópologo, lo que nos permite diferenciar cada conformación sin ambigüedad.

A continuación, se muestran tres tablas, en cada una de ellas los conformeros se agrupan en función del tipo de interacción existente entre el grupo amino (NH_2) y el grupo carboxilo (COOH) de la homocisteína. En la tabla 1 aparecen los conformeros con interacción de tipo I, en la tabla 2 se muestran aquellos conformeros con interacción de tipo II y en la tabla 3 se agrupan los conformeros que presentan interacción de tipo III. En cada una de las tablas se recogen los cinco conformeros más estables energéticamente de cada tipo comprendidos entre 0 y 700 cm^{-1} ; se muestra también la energía absoluta medida en hartrees (h), las constantes de rotación y la energía relativa medida en números de onda para cada uno de ellos. Todos los datos mostrados en las tablas se calcularon con dos métodos teóricos diferentes (B3LYP [45] y MP2 [43]). Como se muestra a continuación para un mismo conformero se obtienen las mismas constantes de rotación (con un rango de variabilidad máximo aproximadamente de 30 MHz) y diferentes valores de energías relativas, esto únicamente depende del método computacional empleado, ya que los métodos basados en el DFT no calculan bien los enlaces de hidrógeno y subestiman las energías, por ello se incluyen correcciones empíricas (D3) y los métodos basados en MP2 aunque suelen subestimar las energías, calculan mejor los enlaces de hidrógeno.

Tabla 1. Conforméros de tipo I predichos para la homocisteína (Hcy).

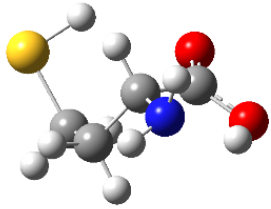
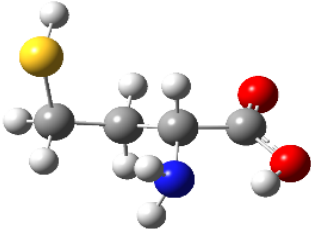
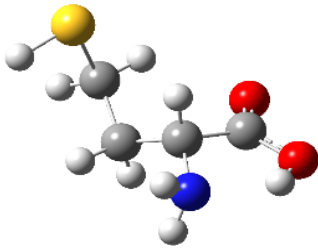
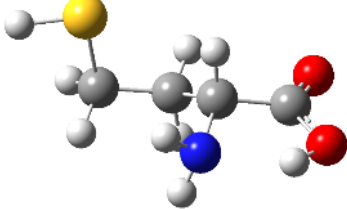
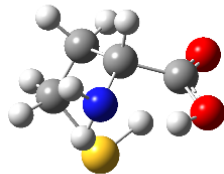
MÉTODO	A/MHz	B/MHz	C/MHz	E/h	Er/cm ⁻¹	CONFÓRMERO
B3LYP	3100.5	853.5	756.7	-761.4	0	I_a - G⁻ - G⁻ - G⁻ 
MP2	3120.7	872.6	773.5	-759.8	103.5	
B3LYP	3308.2	834.4	764.8	-761.4	29.4	I' - G⁻ - G⁻ - G⁺ 
MP2	3373.9	854.1	785.7	-759.8	0	
B3LYP	2514.1	1076.4	897.1	-761.4	289.0	I_b - T - G⁻ - G⁺ 
MP2	2481.8	1106.9	927.2	-759.8	338.5	
B3LYP	3424.5	709.9	637.6	-761.4	292.7	I_a - T - T - G⁺ 
MP2	3403.6	722.0	651.6	-759.8	400.8	
B3LYP	3075.7	861.1	756.6	-761.4	453.8	I_b - T - G⁺ - A 
MP2	3063.9	885.8	773.9	-759.8	516.9	

* A, B y C son las constantes de rotación en megahercios (MHz)

E es la energía absoluta medida en hartrees (h)

Er Energía relativa al conforméromo de menor energía en números de onda ($1 \text{ cm}^{-1} = 2.1947 \times 10^5 \text{ h}$).

Tabla 2. Confórmeros de tipo II predichos para la homocisteínas (Hcy).

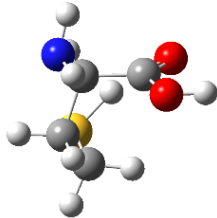
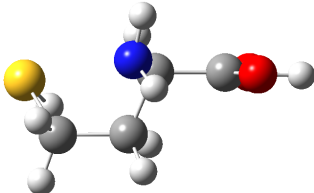
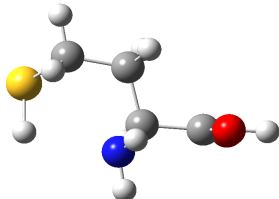
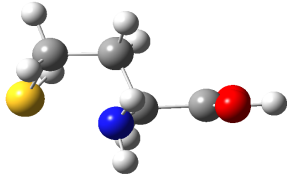
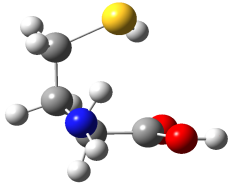
MÉTODO	A/MHz	B/MHz	C/MHz	E/h	Er/cm ⁻¹	CONFÓRMERO
B3LYP	2712.4	1059.8	884.0	-761.4	0	II – T – G⁻ - G⁺ 
MP2	2710.7	1084.9	907.5	-759.8	0.02	
B3LYP	3257.2	829.2	757.3	-761.4	108.3	II – G⁺ - G⁺ - G⁺ 
MP2	3277.0	846.3	770.1	-759.8	300.3	
B3LYP	2799.7	934.0	812.5	-761.4	364.7	II – A⁺ - G⁻ - G⁻ 
MP2	2837.2	947.4	821.8	-759.8	606.9	
B3LYP	3319.7	833.5	763.9	-761.4	559.2	II – G⁺ - G⁺ - T 
MP2	3345.8	859.6	786.4	-759.8	571.2	
B3LYP	2155.2	1284.4	1142.4	-761.4	314.6	II – G⁻ - G⁻ - G⁻ 
MP2	2160.2	1325.7	1181.5	-759.8	449.6	

* A, B y C son las constantes de rotación en megahercios (MHz).

E es la energía absoluta medida en hartrees (h).

Er Energía relativa al conformero de menor energía en números de onda ($1 \text{ cm}^{-1} = 2.1947 \times 10^5 \text{ h}$).

Tabla 3. Confórmeros de tipo III predichos para la homocisteínas (Hcy).

MÉTODO	A/MHz	B/MHz	C/MHz	E/h	Er/cm ⁻¹	CONFÓRMERO
B3LYP	2505.0	1086.1	916.9	-761.4	396.9	III _b - G ⁻ - G ⁻ - G ⁺
MP2	2468.2	1118.3	949.9	-759.8	415.1	
B3LYP	3201.7	837.5	749.4	-761.4	510.2	III _b - G ⁺ - G ⁺ - G ⁺
MP2	3121.0	819.1	786.7	-759.8	697.6	
B3LYP	3368.6	816.0	767.9	-761.4	543.2	III _a - T - G ⁻ - G ⁺
MP2	3428.7	835.7	789.7	-759.8	467.8	
B3LYP	3201.7	837.4	749.3	-761.4	510.2	III _a - G ⁻ - G ⁻ - G ⁻
MP2	3184.4	850.5	772.5	-759.8	577.4	
B3LYP	2111.5	1309.0	1130.2	-761.4	544.2	III' - G ⁺ - G ⁺ - G ⁺
MP2	2134.0	1344.8	1168.4	-759.8	587.6	

* A, B y C son las constantes de rotación en megahercios (MHz).

E es la energía absoluta medida en hartrees (h).

Er Energía relativa al confórmero de menor energía en números de onda ($1 \text{ cm}^{-1} = 2.1947 \times 10^5 \text{ h}$).

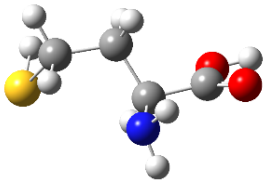
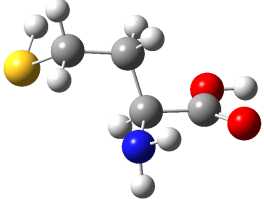
5.2 Análisis energético.

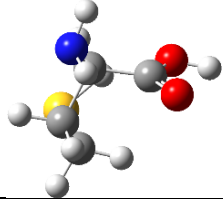
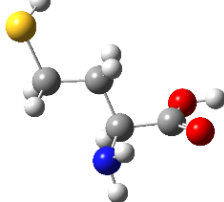
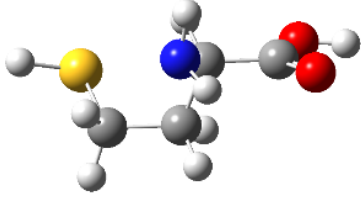
A continuación, se van a analizar los resultados tanto de cada conformero, como los resultados relativos a los conformeros del mismo tipo. Para realizar dicha comparación se emplean los resultados del método MP2, ya que según la bibliografía es el método que se ajusta mejor a la realidad.

Los enlaces de hidrógeno intramoleculares que se pueden establecer entre los tres grupos polares presentes en la molécula (-SH, -COOH, -NH₂) y el plegamiento de la cadena lateral [49] son los factores que controlan cuales son los conformeros de la homocisteína más estables desde un punto de vista energético.

En primer lugar, se comparan (Tablas 4-6) los conformeros del mismo tipo y, para finalizar, se ha generado una tabla (Tabla 7) donde aparecen los 15 conformeros más estables de la homocisteína (entre 0 y 700 cm⁻¹), sus energías relativas asociadas y su disposición en el espacio. Las filas de esta tabla se encuentran colocadas por orden de energía, del conformero más estable al más inestable.

Tabla 4. Comparación energética de los conformeros de tipo I con el método MP2.

NOMBRE	Er (cm ⁻¹)	CONFORMERO	DISTANCIAS INTRAMOLECULARE (Å)
I' - G ⁻ - G ⁻ - G ⁺	0		r (H _a ...O=C) = 2.67 Å r (H _b ...O=C) = 2.84 Å r (S-H...N-H) = 2.97 Å
I _a - G ⁻ - G ⁻ - G ⁻	103.5		r (H _a ...O=C) = 2.54 Å r (S-H...O-H) = 4.49 Å

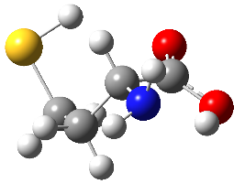
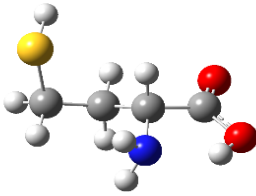
$I_b - T - G^- - G^+$	338.5		$r (H_b \cdots O=C) = 2.61 \text{ \AA}$ $r (S-H \cdots O-H) = 2.52 \text{ \AA}$
$I_a - T - T - G^+$	400.8		$r (H_a \cdots O=C) = 2.6 \text{ \AA}$ $r (C-H \cdots N-H) = 2.65 \text{ \AA}$
$I_b - T - G^+ - A^-$	516.9		$r (H_b \cdots O-C) = 2.53 \text{ \AA}$ $r (C-H \cdots N-H) = 2.6 \text{ \AA}$

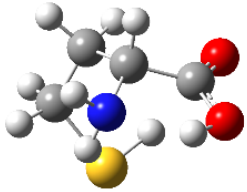
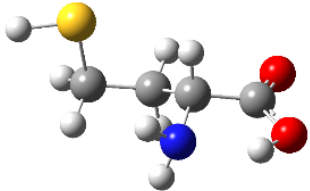
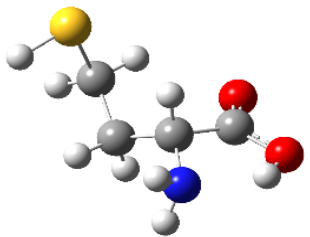
En la tabla 4 aparecen reflejados los conformeros más estables de tipo I en el rango energético anteriormente comentado con sus respectivas energías relativas

- En el conformero más estable en energía, $I' - G^- - G^- - G^+$, el mínimo global, se puede apreciar que la interacción de tipo I entre los hidrógenos del grupo amino (NH_2) y el oxígeno del grupo carboxilo ($COOH$) es bifurcada, debido a las distancias existentes entre el hidrógeno *up*, el hidrógeno *down* con el oxígeno [25] ($H_a \cdots O=C = 2.67 \text{ \AA}$) ($H_b \cdots O=C = 2.84 \text{ \AA}$). La existencia de una interacción bifurcada aporta mayor estabilidad al conformero ya que proporciona dos interacciones de enlace de hidrógeno. Además, este conformero presenta una interacción a mayores de enlace de hidrógeno de la de tipo I' , esta es la interacción entre el hidrógeno del grupo tiol terminal (SH) y el nitrógeno del grupo amino (NH_2) (2.97 \AA). La cadena hidrocarbonada de tres eslabones que presenta la homocisteína en el conformero $I' - G^- - G^- - G^+$ se encuentra estirada, hecho que es favorable desde el punto de vista energético [51]. La presencia de estas interacciones es la que nos permite explicar la mayor estabilidad que presenta el conformero $I' - G^- - G^- - G^+$ frente a los demás.

- El siguiente conformero más estable en energía dentro de los de tipo I es el $I_a - G^- - G^- - G^-$ que únicamente presenta una interacción por enlace de hidrógeno entre el hidrógeno *up* de grupo amino (NH_2) y el oxígeno del grupo carboxilo ($COOH$) (2.54 Å).
- El conformero $I_b - T - G^- - G^+$ es el siguiente con mayor energía, con una diferencia de 149.4 cm^{-1} , el cual presenta una interacción principal por enlace de hidrógeno entre el hidrógeno *down* del grupo amino (NH_2) y el oxígeno del grupo carboxilo ($COOH$) y una interacción entre el hidrógeno del grupo tiol terminal (SH) y el oxígeno del grupo hidroxilo (OH) perteneciente al carboxilo ($COOH$) (2.52 Å); que este conformero, a pesar de presentar más interacciones por enlace de hidrógeno que el anterior, sea más inestable energéticamente se puede justificar con el hecho de que su cadena lateral tiene un gran plegamiento, no se encuentra estirada, situación que podría ser más desfavorables energéticamente en comparación con la anterior.
- Los dos últimos conformeros presentes en la tabla presentan ambos únicamente una interacción por enlace de hidrógeno, el $I_a - T - T - G^+$ la interacción presente se produce entre el hidrógeno *up* del grupo amino (NH_2) y el oxígeno del grupo carboxilo ($COOH$), sin embargo en el conformero $I_b - T - G^+ - A^-$ la interacción muy similar, en lugar de producirse con el hidrógeno *up*, se produce con el *down* del grupo amino (NH_2) y el oxígeno del grupo carboxilo ($COOH$). El conformero $I_a - T - T - G^+$ presenta una energía relativa menor, debido a que su cadena lateral se encuentra más estirada que la cadena hidrocarbonada del conformero $I_b - T - G^+ - A^-$.

Tabla 5. Comparación energética de los conformeros de tipo II con el método MP2.

NOMBRE	Er (cm ⁻¹)	CONFORMERO	DISTANCIA INTRAMOLECULAR (Å)
II - T - G ⁻ - G ⁺	0.02		r (O-H...N-H) = 1.91 Å r (S-H...O=C) = 2.48 Å
II - G ⁺ - G ⁺ - G ⁺	300.3		r (O-H...N-H) = 1.88 Å

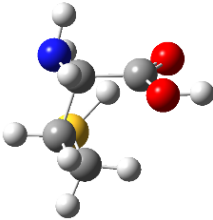
II - G ⁻ - G ⁻ - G ⁻	449.6		$r(\text{O-H}\cdots\text{N-H}) = 1.9 \text{ \AA}$ $r(\text{S-H}\cdots\text{O=C}) = 2.6 \text{ \AA}$
II - G ⁺ - G ⁺ - T	571.2		$r(\text{O-H}\cdots\text{N-H}) = 1.89 \text{ \AA}$
II - A ⁺ - G ⁻ - G ⁻	606.9		$r(\text{O-H}\cdots\text{N-H}) = 1.87 \text{ \AA}$

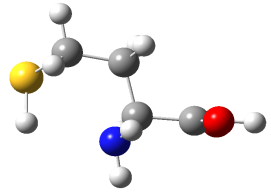
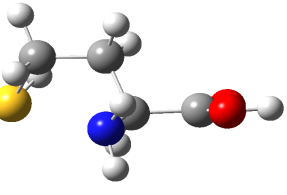
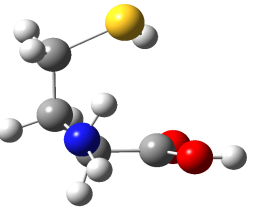
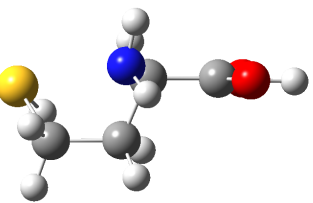
En la tabla 5 se muestran los cinco conformeros más estables energéticamente comprendidos en el rango de 0 a 700 cm^{-1} de tipo II con sus respectivas energías relativas. La estabilidad energética de cada conformero depende de las interacciones no covalentes y del plegamiento de la cadena lateral; como se ha mencionado anteriormente. En base a estos hechos a continuación se justificarán las diferencias energéticas existentes entre los distintos conformeros.

- **II - T - G⁻ - G⁺** es el conformero de tipo II más estable, segundo en orden después del mínimo global. Esto puede justificarse a la existencia de dos interacciones no covalentes entre los átomos que forman la molécula, la primera interacción se trata de un enlace de hidrógeno entre el hidrógeno perteneciente al grupo carboxilo (COOH) y el nitrógeno del grupo amino (NH₂) y la segunda interacción por puente de hidrógeno se produce entre el hidrógeno del grupo tiol terminal (SH) y el oxígeno carbonílico, a pesar de la existencia de estas dos interacciones su cadena no presenta gran plegamiento.

- El siguiente conformero más estable en energía es el **II - G⁺ - G⁺ - G⁺** que presenta una gran diferencia energética con el anterior (300 cm⁻¹), esto es debido a que solo presenta una interacción por puente de hidrógeno igual a la primera mencionada para el conformero anterior, además su cadena lateral se encuentra estirada, lo que nos hace suponer que la interacción no covalente entre el grupo tiol (SH) y el oxígeno carbonílico presente en el conformero **II - T - G⁻ - G⁺** es fuerte y aporta estabilidad energética; esto permite justificar la diferencia de estabilidad existente entre ambos conformeros mencionados.
- El tercer conformero **II - G⁻ - G⁻ - G⁻** presenta una energía relativa de 449.6 cm⁻¹, en dicho conformero existen dos interacciones no covalentes similares a las presentes en el conformero más bajo en energía **II - T - G⁻ - G⁺**, con la diferencia de que en la interacción entre el grupo tiol terminal (SH) y el grupo carboxilo (COOH), hay una diferencia entre las distancias interatómicas. En este caso la distancia interatómica es mayor (0.5 Å más de distancia) que en el caso del **II - T - G⁻ - G⁺**, lo que hace que dicha interacción sea más débil y no aporte tanta estabilidad, además el plegamiento de la cadena en este caso es mucho mayor, por ambos factores a pesar de presentar dos tipos de interacciones no covalentes distintas existe tal diferencia energética.
- Los dos últimos conformeros, **II - G⁺ - G⁺ - T** y **II - A⁺ - G⁻ - G⁻** presentan unas energías relativas de 571.2 y 606.9 cm⁻¹ respectivamente, ambos conformeros solo presentan una interacción de hidrógeno del mismo tipo, entre el hidrógeno del alcohol (OH), perteneciente al grupo carboxilo (COOH) y el nitrógeno del grupo amino (NH₂). La diferencia energética puede deberse a que la cadena lateral de **II - G⁺ - G⁺ - T** se encuentra mucho más estirada que la del conformero **- A⁺ - G⁻ - G⁻**.

Tabla 6. Comparación energética de los conformeros de tipo III con el método MP2.

NOMBRE	Er (cm ⁻¹)	CONFORMERO	DISTANCIA INTRAMOLECULAR (Å)
III_b - G⁻ - G⁻ - G⁺	415.1		$r(\text{H}_b \cdots \text{O}-\text{H}) = 2.53 \text{ \AA}$ $r(\text{S}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}) = 2.52 \text{ \AA}$

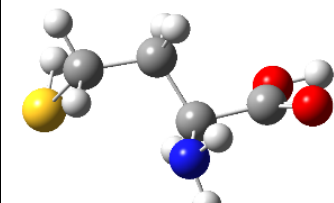
III_a - T - G⁻ - G⁺	467.8		$r(\text{H}_a \cdots \text{O}-\text{H}) = 2.52 \text{ \AA}$ $r(\text{S}-\text{H} \cdots \text{N}-\text{H}) = 2.98 \text{ \AA}$
III_a - G⁻ - G⁻ - G⁻	577.4		$r(\text{H}_a \cdots \text{O}-\text{H}) = 2.5 \text{ \AA}$
III - G⁺ - G⁺ - G⁺	587.6		$r(\text{H}_b \cdots \text{O}-\text{H}) = 2.77 \text{ \AA}$ $r(\text{S}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}) = 2.9 \text{ \AA}$
III_b - G⁺ - G⁺ - G⁺	697.6		$r(\text{H}_b \cdots \text{O}-\text{H}) = 2.5 \text{ \AA}$ $r(\text{S}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}) = 4.65 \text{ \AA}$

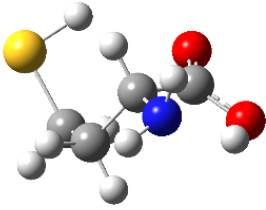
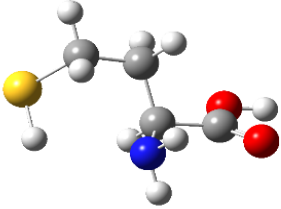
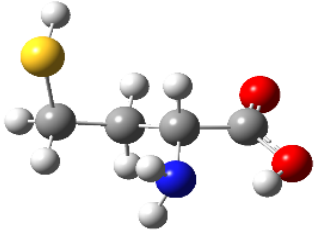
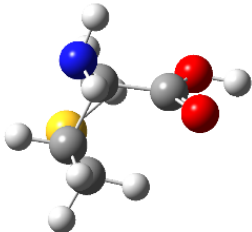
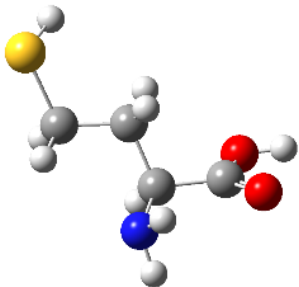
En la tabla 6 quedan reflejados los cinco conformeros más estables energéticamente en el rango energético de 0 a 700cm⁻¹ de tipo III con sus respectivas energías relativas.

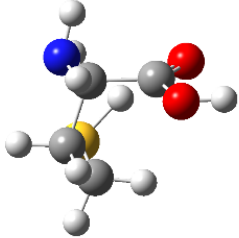
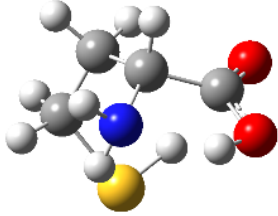
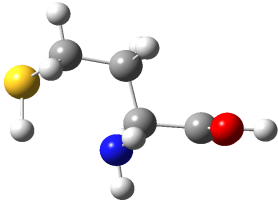
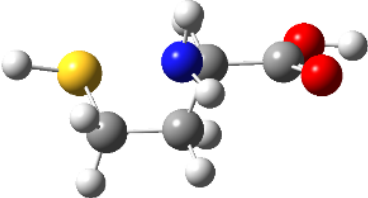
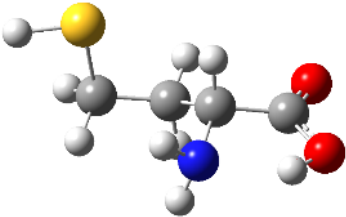
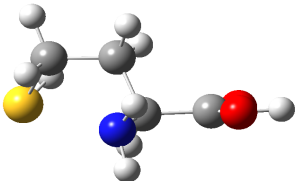
- El conformero **III_b - G⁺ - G⁺ - G⁺** es el conformero más estable de este tipo, esto es debido a que presenta una interacción principal entre el hidrógeno *down* del grupo amino (NH₂) y el oxígeno del alcohol (OH) perteneciente al grupo carboxilo. Además, presenta una interacción entre el grupo tiol (SH) terminal y el oxígeno de doble enlace del grupo carboxilo (COOH). Esta interacción bloquea el giro del grupo carboxilo alrededor del enlace C_α-COOH, por lo que la relajación conformacional está bloqueada y se trata de un conformero susceptible de observación experimental en un chorro supersónico. Su cadena hidrocarbonada no presenta un gran plegamiento.

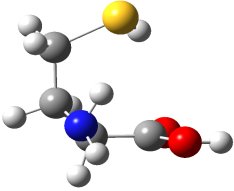
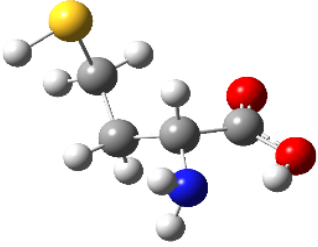
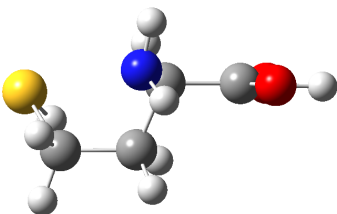
- El conformero **III - T - G⁻ - G⁺** únicamente tiene una interacción no covalente entre el hidrógeno *up* del grupo amino (NH₂) y el grupo carboxilo (COOH), su cadena se dispone de forma estirada. Por lo que podemos suponer que la diferencia energética entre este conformero y el anterior únicamente es la existencia de la interacción no covalente entre el grupo tiol (SH) y el oxígeno del grupo carboxilo (COOH).
- El conformero **III' - G⁺ - G⁺ - G⁺** presenta una interacción de tipo III bifurcada, los dos hidrógenos del grupo amino (NH₂) interaccionan con el grupo carboxilo (COOH), esto aporta dos interacciones no covalentes al conformero, lo que lo estabiliza, pero su cadena lateral se encuentra bastante plegada, hecho que produce inestabilidad energética.
- Por último, en la tabla los dos últimos conformeros que aparecen son el **III - G⁻ - G⁻ - G⁻** y el **III - G⁺ - G⁺ - G⁺** cuyas energías relativas son 577.4 y 697.6 cm⁻¹ respectivamente. El conformero **III - G⁻ - G⁻ - G⁻** presenta una interacción por enlace de hidrógeno entre el hidrógeno *up* del grupo amino (NH₂) y el grupo carboxilo (COOH) y el conformero **III - G⁺ - G⁺ - G⁺** presenta una interacción de enlace de hidrógeno entre el hidrógeno *down* del grupo amino (NH₂) y el grupo carboxilo (COOH), las cadenas laterales en ambos conformeros se disponen de forma bastante estirada y muy similar, por lo que podemos suponer que la diferencia energética existente entre ambos conformeros es debida a que la distancia interatómica (S-H...O=C) es menor en el conformero **III' - G⁺ - G⁺ - G⁺** que en el conformero **III_b - G⁺ - G⁺ - G⁺**, este hecho hace posible una interacción de enlace de hidrógeno entre ambos grupos, justificando así la diferencia energética entre ambos conformeros.

Tabla 7. Análisis energético de todos los tipos de conformeros con el método MP2.

NOMBRE	Er/cm ⁻¹	CONFÓRMERO
I' - G⁻ - G⁻ - G⁺	0	

II - T - G ⁻ - G ⁺	0.02	
I - G ⁻ - G ⁻ - G ⁻	103.5	
II - G ⁺ - G ⁺ - G ⁺	300.3	
I - T - G ⁻ - G ⁺	338.5	
I - T - T - G ⁺	400.8	

III - G ⁻ - G ⁻ - G ⁺	415.1	
II - G ⁻ - G ⁻ - G ⁻	449.6	
III - T - G ⁻ - G ⁺	467.8	
I - T - G ⁺ - A ⁻	516.9	
II - G ⁺ - G ⁺ - T	571.2	
III - G ⁻ - G ⁻ - G ⁻	577.4	

III' – G ⁺ - G ⁺ - G ⁺	587.6	
II – A ⁺ - G ⁻ - G ⁻	606.9	
III – G ⁺ - G ⁺ - G ⁺	697.6	

En la tabla 7 se muestra una comparación energética entre los diferentes tipos de conformeros de la homocisteína, se puede apreciar que entre los 6 conformeros más estables solo se encuentra uno de tipo III, dos conformeros de tipo II y tres conformeros de tipo I, lo cual nos hace suponer que las interacciones no covalentes existentes en los conformeros de tipo I y II son más fuertes y proporcionan mayor estabilidad que las interacciones presentes en los conformeros de tipo III. Pudiendo indicar que los diferentes enlaces de hidrógeno presentes en los diferentes conformeros tienen distinta fortaleza, aunque sean del mismo tipo.

6. CONCLUSIONES.

Las principales conclusiones que hemos extraído durante y tras el desarrollo del trabajo son las siguientes:

- Se ha realizado un análisis de las posibles conformaciones que pueda presentar la homocisteína. Para ello se ha realizado una búsqueda conformación usando métodos semiempíricos, DFT y “ab initio” con los cuales se han encontrado 150 conformeros diferentes.
- En las primeras búsquedas conformacionales que realizamos no encontramos conformaciones de tipo II. Esto nos lleva a concluir que en una búsqueda conformacional debe partirse de conformeros iniciales de diferente naturaleza para cubrir con garantía todo el panorama conformacional.
- Un análisis estructural de los conformeros más estables nos indica que las únicas interacciones intermoleculares presentes son las de enlace de hidrogeno. En base a las mismas hemos podido explicar la estabilidad relativa entre los diferentes conformeros.
- Hemos corroborado que los conformeros de tipo I y II son los más estables, como ocurre en la mayoría de los aminoácidos estudiados hasta el momento.
- Al igual que en otros aminoácidos con cadena lateral polar se ha predicho la existencia de conformeros de tipo III susceptibles de observación experimental y que no se han observado en aminoácidos de cadena lateral no polar.
- Los resultados obtenidos con los cálculos ab initio, a nivel MP2, y los DFT, a nivel B3LYP-D3 con correcciones de dispersión, utilizando la misma base de funciones, 6-311++G(d,p), son semejantes y comparables dentro del error de precisión que se puede esperar.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Homocysteine and Alzheimer's disease. Jean Mayer. Lancet Neurol. 2003 Jul;2(7):425.
- [2] Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomization. Juan.P.Casas.MD, Leonelo.E.Bautista, Liam Smeeth, Dr. Pankaj Sharma, Dr.Aroon.D. Hingorani. The Lancet. 2005. 365. 224-232.
- [3]<http://www.foodforthebrain.org/alzheimers-prevention/methylation-and-homocysteine.aspx> (02/04)2018)
- [4] J. Multidimensional conformational analysis of the sidechain conformers of the fully extended form backbone (b_L) of N-Ac- Homocysteine-NHMe; an ab initio exploratory study. Aly R. Sheraly, Richard V. Chang, Gregory A. Chass. J. Mol. Struc. 2002. 619,31.
- [5]<https://es.khanacademy.org/science/biology/macromolecules/proteins-and-amino-acids/a/orders-of-protein-structure> (07/04/2018)
- [6] Microwave Spectroscopy of Biomolecular Building Blocks. J.C López and J.L Alonso. Gas-Phase IR Spectroscopy and Structure of Biological Molecules. Ed. A. M Rijs and J. Oomens, Topics in Ocurrent Chemistry, 2015, 369, 355-491.
- [7] Shape of Glycine. Peter D. Godfrey and Ronald D. Brown. J. Am. Chem. Soc. 1995,117,2019-1023.
- [8] Quantum free energies of the conformer of Glycine on an Ab Initio potential energy surface. Thomas F. Miller, III and David C. Clary. Phys. Chem. Chem. Phys. 2004, 6, 2563-2571. (Ver también sus referencias).
- [9] Millimeter Wave Spectrum of Glycine. V.V Ilyushina, E. A. Alekseeva, S. F Dyubkoa, R. A. Motiyenko, F. J. Lovas. . Mol. Spec. 2005, 231, 15-22 (Ver también sus referencias).
- [10] Molecular structure of a conformer of Glycine by microwave spectroscopy. S. J. McGlone, P. S. Elmes, R. D. Brown, P. D. Godfrey. Mol.Struc. 1999. 485-486, 225-238.

- [11] The Gas-Phase Structure of Alanine. Susana Blanco, Alberto Lesarri, Juan C. López, and José L. Alonso. *J. AM. CHEM. SOC.* 2004, 126, 11675.
- [12] The shape of neutral valine. A.Lesarri, E.J.Cocinero, J.C.López and J.L.Alonso. *Angew.Chem.Int.Ed*, 2004. 43, 605-610
- [13] Coded amino acids in the gas phase: The shape of isoleucine. A.Lesarri, R.Sánchez, E.J.Cocinero, J.C. López and J.L. Alonso. *J. Am. Chem. Soc.* 2005. 127, 12952-12956.
- [14] The shape of leucine in the gas phase. E.J.Cocinero,A.Lesarri, J.-U. Grabow,J.C.López and J.L.Alonso. *Chem. Phys. Chem.*, 2007. 8, 599-604.
- [15] Jet-Cooled Rotational Spectrum of Laser-Ablated Phenylalanine. C. Pérez, S. Mata, S. Blanco, J. C. López and J. L. Alonso. *Phys. Chem. (2011) A.* 115, 9653-9657.
- [16] Rotational Probes of Six Conformers of Neutral Cysteine. M. Eugenia Sanz, Susana Blanco, Juan C. López, and José L. Alonso. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 6216.151–163.
- [17] Revealing the multiple structures of serine. Susana Blanco, M. Eugenia Sanz, Juan C. López, and José L. Alonso.
- [18] Rotational Probes of Six Conformers of Neutral Cysteine. M. Eugenia Sanz, Susana Blanco, Juan C. López, and José L. Alonso. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 6216.
- [19] Determination by Infrared Spectroscopy of Hydrogen Bonds Pertaining to the SH Vibrator. Josien,M.-L.;Dizabo,P.;Saumagne,P I. *Benzenethiol. Bull. Soc. Chim. Fr.* 1957, 423–428.
- [20] Spectroscopical Investigation of the Hydrogen Bond in Mercaptans. Opt. Ianin, M. O.; Denisov, G. S.; Pushkina, R. *A Spektrosk.* 1959, 6, 754–759.
- [21] Contribution of Weak S–H···O Hydrogen Bonds to the Side Chain Motions in D, L-Homocysteine on Cooling. Vasily S. Minkov and Elena V. Boldyreva. *J. Phys. Chem. B* 2014, 118, 8513.
- [22] Geometric Characteristics of Hydrogen Bonds Involving Sulfur Atoms in Proteins. Zhou, P.; Tian, F.; Lv, F.; Shang, Z. *Proteins* 2009, 76, 151–163.

- [23] Seven conformers of L-threonine in the gas phase: a LA-MB-FTMW study. José L. Alonso, Cristóbal Pérez, M. Eugenia Sanz, Juan C. López and Susana Blanco. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009, 11, 617.
- [24] Conformations of γ -Aminobutyric Acid (GABA): The Role of the n-p* Interaction. Susana Blanco, Juan C. López, Santiago Mata, and José L. Alonso. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 9187
- [25] The Gas-Phase Structure of Alanine. Susana Blanco, Alberto Lesarri, Juan C. López, and José L. Alonso. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128 (11), 3812
- [26] The Structure of Neutral Proline. Alberto Lesarri, Santiago Mata, Emilio J. Cocinero, Susana Blanco, Juan C. López, and José L. Alonso. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009, 11, 4141
- [27] Interstellar Glycine. Yi-Jehng Kuan, Steven B. Charnley, Hui-Chun Huang, Wei-Ling Tseng and Zbigniew Ksiel. *Astrophys. J.* 2003, 593, 848-867.
- [28] Rigorous Attempt to Verify Interstellar Glycine. L. E. Snyder, F. J. Lovas, J. M. Hollis, D. N. Friedel, P. R. Jewell, A. Remijan, V. V. Ilyushin, E. A. Alekseev, and S. F. Dyubko. *Astrophys. J.* 2005. 619:914–93.
- [29] A Sensitive Very Large Array Search for Small-Scale Glycine Emission Toward OMC-1. J.M.Hollis, J.A.Pedelty, L.E.Snyder, P.R.Jewell, F.J.Lovas, Patrick Palmer, and S.-Y. Liu. *Astrophysical J* 2003. 588:353–359.
- [30] About the detection of urea in the interstellar medium: the energetic aspect. I. Fourré, L. Rosset, H. Chevreau, and Y. Ellinger. *A&A.* 2006. 589, A18
- [31] https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_interstellar_and_circumstellar_molecules. (07/06/2018)
- [32] (a) I. N. Levine, *Química cuántica* 1977 (b) J. Bertran, V. Branchadell, M. Moreno, M. Sodupe, *Química cuántica* 2002.
- [33] *Principios de análisis instrumental* 2008. D. A. Skoog, S. R. Crouch, F. J. Holler,

- [34] Quantization as an eigenvalue problem. E. Schrödinger, *Ann. Physik* 1926, 79, 361-489.
- [35] *Química cuántica 2002*. J. Bertran, V. Branchadell, M. Moreno, M. Sodupe,
- [36] Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. W. Kohn, L. J. Sham; *Phys. Rev.* (1965) 140, A1133.
- [37] <https://www.slideshare.net/jahanghasemi/potential-energy-surface-molecular-mechanics-forcefield>. (05/03/2018)
- [38] *Essentials of computational chemistry. Theories and models. Second edition. 2013.* J. Cramer.
- [39] *Introduction to computational chemistry. Second edition 2013.* Frank Jensen [33] a) The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods D. R. Hartree; *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, (1928) 24, 328.
- [40] Inhomogeneous Electron Gas. P. Hohenberg, W. Kohn; *Phys. Rev.*, (1964) 136, B864.
- [41] Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr; *Phys. Rev. B*, (1988) 37, 785-89.
- [42] A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. A. D. Becke. *J. Chem. Phys.* 1993. 98. 1372-1377.
- [43] Note on an approximation treatment for many-electron systems. C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, (1934) 46, 618. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, (1934) 46, 618.
- [44] a) Gaussian 03, Revision B.04, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V.

G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

b) Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

[45] Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. R. Ditchfield, W. J. Hehre, and J. A. Pople; *J. Chem. Phys.*, (1971) 54, 724.

[46] *J. Chem. Phys.* 2010. 132. 154104. A consistent and accurate ab initio parameterization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements. H-Pu. S.Grimme, J. Anthony, S.Ehrlich and H. Krieg.

[47] *Nomenclature of Organic Chemistry*, Oxford: Pergamon Press, 1979; *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds, Recommendations 1993*, Oxford:Blackwell Scientific Publications, 1993.

[48] W. Gordy and R. L. Cook, *Microwave Molecular Spectra*, Wiley, New York, 1984.

[49] J. Am. Chem. Soc. 1998,120,10732. Proportions of Species Observed in Jet Spectroscopy-Vibrational Energy Effects: Histamine Tautomers and Conformers. Peter D. Godfrey and Ronald D.Brown.

8. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

8.1 Listado de tablas.

Tabla	Descripción	Página
1	Confórmeros de tipo I predichos para la homocisteína (Hcys).	37
2	Confórmeros de tipo II predichos para la homocisteínas (Hcys).	38
3	Confórmeros de tipo III predichos para la homocisteínas (Hcys).	39
4	Comparación energética de los confórmeros de tipo I con el método MP2.	40
5	Comparación energética de los confórmeros de tipo II con el método MP2.	42
6	Comparación energética de los confórmeros de tipo III con el método MP2.	45
7	Análisis energético de todos los tipos de confórmeros con el método MP2.	47

8.2 Listado de figuras.

Figura	Descripción	Página
1	Cisteína, homocisteína y metionina.	8
2	Disposición espacial de las diferentes estructuras que adopta una proteína [5].	9
3	Conformaciones de la Glicina predichas a baja energía, tomados de la referencia [7].	10
4	Confórmeros de la Alanina más bajos en energía. (Figura tomada de la ref. [11])	11
5	Confórmeros más estables en energía de la serina. Los confórmeros enmarcados se han observado experimentalmente. (Figura tomada de la referencia [17]).	12
6	Confórmeros más estables de la cisteína. Aquellos enmarcados se han observado experimentalmente (Figura tomada de la referencia [16]).	13
7	Ejemplo de representación tridimensional y de proyección en el plano de la SEP.	21
8	Muestra la superficie de energía potencial. Las estructuras de equilibrio corresponden a los mínimos de la SEP. El estado de transición corresponde con el máximo del camino de mínima energía [37].	21
9	Estructura de la homocisteína con los carbonos α , β , y γ señalados.	31
10	Conformero de tipo I del α -aminoácido alanina.	31
11	Conformero de tipo II del α -aminoácido alanina	31

12	Conformero de tipo III del α -aminoácido alanina.	31
13	Interacción de tipo III _a .	32
14	Interacción de tipo III _b .	32
15	Interacción de tipo I'.	32
16	Proyección de Newman de la homocisteína con los carbonos α y β alineados.	33
17	Proyección de Newmann de la homocisteína con los carbonos β y γ alineados.	33
18	Proyección de Newmann de la homocisteína con el carbono γ y el azufre del grupo tiol alineados.	34

