



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

CAMPUS TUXTEPEC

Terra uberrima, mens aperta

Bøu Lo-tama, chí jí jú

T E S I S

“Cálculo teórico de la constante de partición n -
octanol/agua de compuestos flavonoides con dinámica
molecular”

Presenta:

Martha Ferrer Guadalupe

Para obtener el título de:

LICENCIADA EN CIENCIAS QUÍMICAS

Director de Tesis

Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio.

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca, marzo 2023



Universidad del Papaloapan

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca a 21 de marzo del 2023

UNPA/LCQ/113/2023

Asunto: Autorización de impresión de tesis

Lic. Yesenia Barrientos Arenal
Jefa de Servicios Escolares
Universidad del Papaloapan
PRESENTE

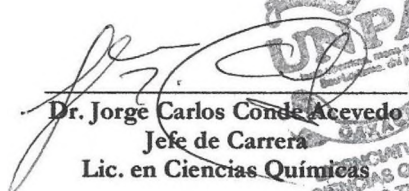
Con base en el dictamen de la comisión revisora, se autoriza la impresión del trabajo de tesis presentado por el egresado de la Licenciatura en Ciencias Químicas MARTHA FERRER GUADALUPE y que lleva por título "Cálculo teórico de la constante de partición n-octanol/agua de compuestos flavonoides con dinámica molecular" para su presentación y defensa por parte del egresado y así obtener el título de Licenciado en Ciencias Químicas, toda vez que cumple satisfactoriamente con la reglamentación establecida para tal fin.

Sin otro asunto en particular me despido cordialmente agradeciendo la atención a la presente.

Atentamente

terra uberrima, mens aperta

Bon Lo-tama, chi ji ju


Dr. Jorge Carlos Conde Acevedo
Jefe de Carrera
Lic. en Ciencias Químicas


Vo.Bo. M.C. Héctor López Arias
Vicerrector Académico
Universidad del Papaloapan
VICE-RECTORIA ACADEMICA

C.c.p. Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio. Director de tesis. Para su conocimiento.
C.c.p. Martha Ferrer Guadalupe. Tesista egresado. Para su conocimiento
C.c.p. Archivo



Universidad del Papaloapan

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca a 21 de marzo del 2023

UNPA/LCQ/114/2023

Asunto: Designación de sinodales

C. Martha Ferrer Guadalupe
Pasante de la carrera de Licenciatura en Ciencias Químicas
P R E S E N T E

Por este medio le informo la propuesta de la jefatura de carrera de los profesores investigadores que fungirán como sinodales en el examen de defensa de tesis para obtener el título de Licenciado en Ciencias Químicas.

El jurado del examen profesional estará compuesto por los siguientes profesores investigadores:

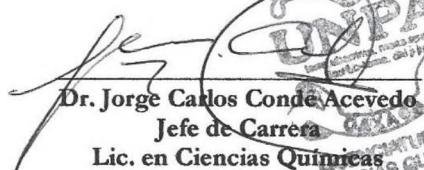

Presidente: Dr. Lemuel Pérez Picaso
Secretario: Dr. Paul Mauricio Sánchez Ocampo
Vocal: Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio
Primer Suplente: Dra. Ariana Arlene Huerta Heredia
Segundo Suplente: Dra. Leticia Guadalupe Navarro Moreno

Sin otro asunto en particular me despido cordialmente agradeciendo la atención a la presente.

Atentamente

terra uberrima, mens aperta

Bon Lo-tama, chi ji ju


Dr. Jorge Carlos Condé Acevedo
Jefe de Carrera
Lic. en Ciencias Químicas



Vo.Bo. M.C. Héctor López Arjona
Vicerrector Académico
Universidad del Papaloapan


UNPA
terra uberrima, mens aperta
Bon Lo-tama, chi ji ju
OAXACA
VICE-RECTORIA
ACADEMICA

C.c.p. Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio. Director de tesis. Para su conocimiento.

C.c.p. Martha Ferrer Guadalupe. Tesisista egresado. Para su conocimiento

C.c.p. Archivo

OAXACA

P R E F A C I O

La elaboración de esta tesis se presenta como parte de los requisitos para obtener el grado académico de Licenciada en Ciencias Químicas, de la Universidad del Papaloapan, *Campus* Tuxtepec y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta universidad ni en ninguna otra.

Dicha tesis contiene los resultados obtenidos en la investigación realizada durante el periodo comprendido de enero a diciembre 2022, en el Laboratorio de Química Teórica de la universidad.

Esta investigación estuvo bajo la dirección del Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio, profesor investigador titular A, adscrito a la misma universidad.

Martha Ferrer Guadalupe

Marzo 2023

A G R A D E C I M I E N T O S

A mi padre Zeferino Ferrer, por todo su apoyo, motivación e inspiración, gracias por haberme brindado las condiciones necesarias para concentrarme en mis estudios, por motivarme cada día a seguir luchando por mis objetivos, por sus sabias palabras y consejos de superación.

A mi madre Rosario por los momentos agradables que hemos pasado juntas.

A mis hermanas, por los momentos de charlas, risas y el café en las noches de estudio, sin saberlo, hacían que todo se sintiera un poco menos estresante.

A mi tío Valerio y mi tía Juana por estar al pendiente de mí, aún a la distancia, gracias por su apoyo y sus consejos.

A Noé Mendoza, por ser mi compañero de estudios, pero sobre todo por ser mi persona favorita, gracias por recordarme lo capaz que soy y lo lejos que puedo llegar, por estar presente estos años en cada momento de mi vida, gracias por permanecer en los momentos turbios y por tu paciencia durante todo este proceso.

A la señora Rocío Morales y al señor Francisco Mendoza, por abrirme las puertas de su casa y hacerme sentir bienvenida, gracias por el apoyo que me han brindado durante estos años, han sido parte importante de mi proceso.

A mi compañero Rodrigo Sequeda, por los momentos agradables, por compartirme sus conocimientos y por todo el apoyo académico.

A mi director de tesis, el Dr. Francisco Noé, gracias por toda la paciencia durante mi formación académica y la elaboración de este proyecto, por sus conocimientos y experiencias brindadas.

Finalmente, pero no menos importante, agradezco a cada uno de los profesores que formaron parte de mi formación académica.

A mi padre

Zeferino Ferrer Cruz, por ser mi mayor apoyo en el trayecto de mi vida, este logro también es el reflejo de su esfuerzo.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	16
2. Marco teórico	18
2.1 Dinámica molecular (DM).....	18
2.2 Algoritmos de integración	21
2.3 Potenciales de interacción	25
2.4 Ensamblés.....	30
2.5 Energía libre de solvatación usando dinámica molecular	32
2.6 Cálculo de la constante de Partición usando las energías libres obtenidas con Dinámica Molecular.....	34
2.7 Cálculo de propiedades de interés.	36
3. Antecedentes	38
3.1 Vía de señalización Wnt/ β -catenina y su relación con el cáncer de colon.	38
3.2 Uso de flavonoides en el tratamiento de enfermedades crónicas	40
3.3 Eriodictiol	44
3.4 Mosloflavona.....	45
3.5 Dihidrofisetina	45
4. Justificación	47
5. Hipótesis	48
6. Objetivos	49

6.1 Objetivo general	49
6.2 Objetivos específicos	49
7. Metodología y Materiales.....	50
7.1 Cálculo de la energía libre de solvatación	50
7.1.1 Metano en agua.....	50
7.1.2 Solvatación de los flavonoides en agua.....	52
7.1.3 Solvatación de los flavonoides en <i>n</i> -octanol	52
7.2 Cálculo de las propiedades en los sistemas de estudio.	52
8. Resultados y discusiones	53
8.1 Energía libre del metano en agua.	53
8.2 Energía libre de solvatación de los compuestos flavonoides.	53
8.3 Propiedades obtenidas	55
8.3.1 Radio de giro	55
8.3.2 Perfil de densidad	58
8.3.3 Función de distribución radial (FDR).....	60
8.3.4 Distancia mínima.....	65
9. Conclusión	67
10. Perspectivas.....	69
11. Anexos.....	70
12. Referencias	74

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema representativo de una caja de simulación con las condiciones periódicas de frontera en dos dimensiones.	19
Figura 2. Interacciones tipo Van der Waals. ²⁴	26
Figura 3. Representación gráfica del potencial de Lennard-Jones. ²⁹	27
Figura 4. Interacciones de Coulomb entre dos partículas. ²⁴	28
Figura 5. Esquema representativo de un ensamble NVT.	30
Figura 6. Ciclo termodinámico alquímico utilizado en el cálculo de la energía libre de solvatación en Simulación Molecular.....	32
Figura 7. Definición de coeficiente de partición.	34
Figura 8. Solvatación del soluto en cada uno de los disolventes por separado, a) soluto en agua, b) soluto en n-octanol.	35
Figura 9. Función de distribución radial típica de un líquido homogéneo. ²⁷	37
Figura 10. Vía de señalización canónica, a) activa y b) inactiva de Wnt. ²⁷	39
Figura 11. Estructura base de los flavonoides y algunos alimentos en los que se encuentra presente.	40
Figura 12. Mapa de asociación de algunos flavonoides y su efecto sobre las vías de señalización en el cáncer colorrectal.	42
Figura 13. Docking molecular dirigido de dos compuestos flavonoides usados en este estudio. ³⁹	43
Figura 14. Sitios de interés de acoplamiento entre la proteína β -catenina y el factor de transcripción TCF4.	43

Figura 15. Estructura química del eriodictiol.....	44
Figura 16. Estructura química de la mosloflavona.....	45
Figura 17. Estructura química de la dihidrofisetina.	46
Figura 18. Gráfica del radio de giro obtenida para el flavonoide eriodictiol en a) agua y b) n-octanol, con respecto al tiempo de simulación en ps (picosegundos).	55
Figura 19. Gráfica del radio de giro obtenida para el flavonoide dihidrofisetina en a) agua y b) n-octanol, con respecto al tiempo de simulación en ps (picosegundos).	56
Figura 20. Gráfica del radio de giro obtenida para el flavonoide mosloflavona en, a) agua y b) n-octanol, con respecto al tiempo de simulación en ps (picosegundos).	57
Figura 21. Perfiles de densidad en unidades de kg/m^3 de los flavonoides; a) eriodictiol, b) dihidrofisetina y c) mosloflavona en agua.....	58
Figura 22. Perfiles de densidad en unidades de kg/m^3 de los flavonoides; a) eriodictiol, b) dihidrofisetina y c) mosloflavona en n-octanol.	59
Figura 23. Gráfica de la función de distribución radial (FDR) del oxígeno del agua con los hidrógenos 9, 10, 11 y 12 del flavonoide eriodictiol.	60
Figura 24. Gráfica comparativa de la función distribución radial (FDR) del oxígeno del agua con los hidrógenos 9 y 10 del Eriodictiol y del oxígeno del n-octanol con los hidrógenos 9 y 10 del mismo flavonoide.	61
Figura 25. Gráfica comparativa de la función distribución radial (FDR) del oxígeno del agua con los hidrógenos 11 y 12 del eriodictiol y del oxígeno del n-octanol con los hidrógenos 11 y 12 del mismo flavonoide	62
Figura 26. Hidrógenos de la estructura química de la mosloflavona usados en el estudio de la función de distribución radial.	63

Figura 27. Función de distribución radial de los hidrógenos mencionados en la Figura 21, en octanol y agua.63

Figura 28. Distancia mínima entre el hidrógeno 12 de cada flavonoide con el oxígeno del agua.65

Figura 29. Línea de tendencia de la distancia mínima entre el hidrógeno 12 de cada flavonoide con el oxígeno del agua.66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los flavonoides de acuerdo a su estructura.	41
Tabla 2. Flavonoides usados en este estudio para el cálculo de la constante de partición.	44
Tabla 3. Resultados obtenidos de las energías libres de solvatación y coeficientes de partición.	53
Tabla 4. Comparación de la FDR entre los tres flavonoides.	64

NOMENCLATURA

En este apartado se proporciona el significado de las abreviaciones utilizadas en esta tesis.

- LogP: Logaritmo de la constante de partición
- Wnt: Proteínas que forman parte del grupo de moléculas de señalización para procesos biológicos y del desarrollo
- DM: Dinámica Molecular
- MC: Monte Carlo
- PBC: *Periodic Boundary Conditions* (Condiciones Periódicas de Frontera)
- ΔG : energía libre de Gibbs
- AV: algoritmo de Verlet
- VV: *Velocity Verlet* (algoritmo de velocidades de Verlet)
- NVT: Número de átomos, Volumen y Temperatura constante
- NPT: Número de átomos, Presión y Temperatura constante
- ps: picosegundos
- nm: nanómetros
- Å: ángstrom
- *kcal*: kilo calorías
- kJ: kilo Joules (unidad de energía)

RESUMEN

La presente tesis muestra los resultados relacionados con las energías libres de solvatación de tres moléculas flavonoides; eriodictiol, mosloflavona y dihidrofisetina, en agua y en *n*-octanol, así como el resultado de las siguientes propiedades: radio de giro (R_g), perfil de densidad, distancia mínima y función de distribución radial (FDR), de las mismas moléculas.

Dichos flavonoides se eligieron debido a; su relación con la vía de señalización Wnt/ β -catenina, asociada al cáncer de colon, antecedente reportado en la literatura y antecedentes de docking molecular entre la proteína β -catenina y las moléculas flavonoides, obtenidos en el grupo de trabajo.

El estudio se llevó a cabo usando la metodología de Dinámica Molecular, en la simulación se empleó el campo de fuerza gromos54a7, las simulaciones de solvatación en la fase orgánica y en la fase acuosa, se realizaron a 35 °C y 1 atm.

Las solvataciones se simularon separando las fases, es decir para cada uno de los disolventes (*n*-octanol y agua) se consideró una sola molécula de soluto en una solución masiva de disolvente, por separado, los valores obtenidos de las energías libres de solvatación se usaron para calcular los coeficientes de partición a través de una ecuación que relaciona ambos términos.

Los resultados de los coeficientes de partición y las propiedades obtenidas de este trabajo, pueden contribuir a la comprensión de la estructura de los flavonoides en dos solventes distintos y a la identificación de compuestos con potencial actividad biológica. Además, esta información puede ser útil en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos y productos naturales basados en flavonoides.

ABSTRACT

The present work shows the results related to the free solvation energies of three flavonoid molecules; eriodictyol, mosloflavone and dihydrofisetin, in water and n-octanol, as well as the results of the following properties: radius of gyration (Rg), density profile, minimum distance and radial distribution function (RDF) of the same molecules.

These flavonoids were chosen due to their relationship with the Wnt/ β -catenin signaling pathway, associated with colon cancer, as show an antecedent reported in the literature, and previous molecular docking studies between β -catenin protein and flavonoid molecules, obtained in the research team.

The study was carried out using Molecular Dynamics methodology, the gromos54a7 force field was employed in the simulation, and the solvation simulations in the organic and aqueous phases were performed at 35 °C and 1 atm.

The solvation was simulated by separated phases, i.e., for each of the solvents (n-octanol and water), a single solute molecule was considered in a bulk solvent solution separately. The obtained values of the free solvation energies were used to calculate the partition coefficients through an equation that relates both terms.

The results of the partition coefficients and the properties obtained from this work can contribute to the understanding of the structure of flavonoids in two solvents with opposite polarization and the identification of compounds with potential biological activity. Additionally, this information can be useful in the design and development of new drugs and natural products based on flavonoids.

1. Introducción

El cáncer es uno de los problemas de salud más importantes mundialmente. De entre todos los tipos de cáncer que existen, el de pulmón y próstata ocupan el primero y segundo lugar respectivamente en causa de muerte, el colorrectal representa el número tres en ser diagnosticado, el cuarto en mortalidad a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer entre hombres y mujeres en Estados Unidos.^{1,2}

Para el cáncer colorrectal existe evidencia incuestionable de que la señalización descontrolada de la proteína Wnt en la vía de señalización Wnt/ β -catenina impulsa la tumorigénesis.³ Varios estudios señalan el papel importante que tienen las dietas basadas en vegetales en la prevención de enfermedades relacionadas con la aparición de tumores. Estas dietas aportan al cuerpo la presencia de compuestos bioactivos como compuestos fenólicos, carotenoides y particularmente flavonoides.⁴

Los flavonoides son una amplia clase de compuestos polifenólicos, su estructura química base está compuesta de un esqueleto con 15 átomos de carbono, con dos anillos de benceno, ligados a un anillo heterocíclico piránico o pirona.⁵ Estos compuestos podrían ser un componente potencial para el desarrollo de fármacos contra el cáncer, ya que pueden ejercer sus efectos anticancerígenos a través de una variedad de mecanismos que incluyen: la modulación de la señalización del ciclo celular, eliminación de agentes cancerígenos mediante la apoptosis de células cancerosas, actividad enzimática antioxidante, detención del ciclo celular, etc.⁶

En el proceso de desarrollo de estos fármacos, es necesaria la estimación rápida y fiable de las propiedades de transporte molecular, información acerca de la solubilidad, absorción, permeabilidad, coeficiente de partición, etc. La constante de partición o mayormente conocido como coeficiente de partición, es una medida de la distribución de un compuesto entre dos fases inmiscibles,⁷ el coeficiente de partición *n*-octanol/agua de un soluto es un parámetro clave utilizado en la predicción de fenómenos complejos como la disponibilidad de fármacos y como puede transferirse entre diferentes entornos biológicos.⁸

Los coeficientes de partición se pueden calcular a partir de energías libres de solvatación derivadas de simulaciones de dinámica molecular.⁹

La presente tesis muestra los valores teóricos obtenidos de la constante de partición *n*-octanol/agua de los flavonoides: eriodictiol, dihidrofisetina y mosloflavona.

La dinámica molecular fue usada para simular la interacción de los flavonoides con la fase orgánica (*n*-octanol) y la fase acuosa (agua), a partir de estas simulaciones se obtuvieron los valores de las energías libres de Gibbs, los cuales fueron usados para calcular las constantes de partición utilizando una ecuación de Gibbs que relaciona ambos términos.

Además, se muestra la influencia de la estructura molecular de los flavonoides en la solvatación con ambas fases, mediante las propiedades de: radio de giro (Rg), función de distribución radial (FDR), perfiles de densidad, distancia mínima.

2. Marco teórico

2.1 Dinámica molecular (DM)

La dinámica molecular es una técnica de simulación computacional que resuelve las ecuaciones de movimiento de Newton para un sistema molecular, dando lugar a las trayectorias de todos los átomos del sistema.¹⁰ La dinámica molecular tiene la ventaja de ser un método sencillo y eficiente, capaz de reproducir de manera aproximada el comportamiento de un sistema, sin embargo, para tener mejores resultados se requiere la información de cada uno de los átomos, por lo que es necesario una computadora con gran capacidad de almacenamiento y velocidad, siendo esta una de las principales desventajas.¹¹

Las simulaciones de dinámica molecular de sistemas biológicos complejos representan modelos estructurales computacionales para tratar de simular teóricamente lo que sucede de manera experimental a escalas de tiempo de hasta milisegundos con resolución de femtonsegundos,¹² es decir la simulación molecular permite obtener resultados macroscópicos tales, como acoplamiento ligando-proteína,¹³ la solubilidad de un compuesto, la densidad, la tensión superficial, etc. a partir de la información molecular del sistema.¹⁴ En los últimos años esta herramienta computacional ha tenido relevancia con fines de investigación, ya que se puede utilizar para refinar modelos estructurales, proponer mecanismos de acción, calcular energía de unión, estudiar el plegamiento de las proteínas, entre otras aplicaciones.¹⁵

Existen dos principales métodos de simulación; método Monte Carlo (MC) y Dinámica Molecular (DM).¹⁶ El método Monte Carlo consiste en una simulación de muestreo probabilística, genera aleatoriamente configuraciones compatibles con las restricciones macroscópicas del sistema y tiene por objetivo estimar los posibles resultados de un evento incierto.¹⁷ Por su parte, la DM, es un método determinista, el estado futuro del sistema se puede predecir usando el estado actual y permite calcular las propiedades de transporte y equilibrio de sistemas con muchas partículas.¹⁸

En el presente trabajo se usó únicamente del método de Dinámica Molecular.

Para relacionar las propiedades de un sistema microscópico y poder describir la fase macroscópica se deben eliminar los efectos de frontera, es decir las moléculas no deben rebotar con las paredes, para ello se hace uso de las condiciones periódicas de frontera (PBC), las cuales

permiten modelar una replicación del ensamble finito de partículas confinadas en la caja, es decir, según las tres direcciones en el espacio cartesiano.¹⁹

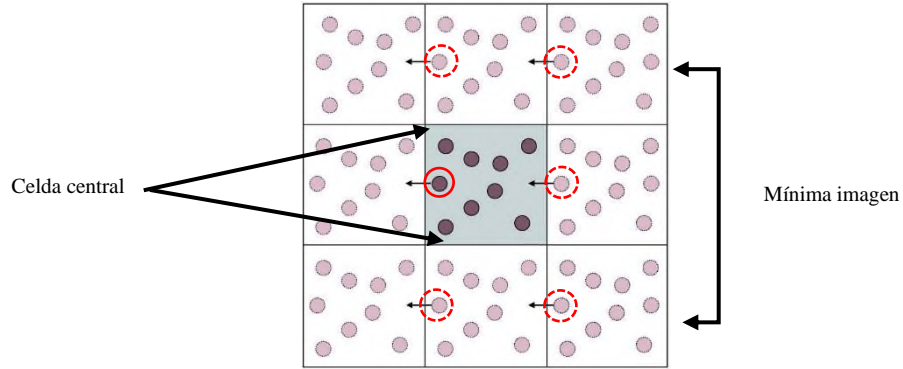


Figura 1. Esquema representativo de una caja de simulación con las condiciones periódicas de frontera en dos dimensiones. Imagen tomada y modificada de “Molecular dynamics studies of peptide-membrane interactions”.

La Figura 1, simula un sistema con N partículas, la celda central se encuentra rodeada de celdas vecinas, réplicas de ella, como celdas imágenes. La partícula que se encuentra dentro del círculo rojo en la celda central tiene una nueva posición fuera de la red (celdas imágenes, círculos rojos con líneas punteadas), de igual forma tiene una nueva ubicación en el interior de la unidad, entrando por el lado contrario.

Las condiciones periódicas de frontera están dadas por la Ec. 1, considerando que la función para los demás ejes cartesianos (y, z) es equivalente.

$$x = \begin{cases} x - L, & \text{si } x > \frac{L}{2} \\ x + L, & \text{si } x < -\frac{L}{2} \end{cases} \quad \text{Ec. 1}$$

La dinámica molecular consiste en la generación de trayectorias para un conjunto finito de partículas integrando las ecuaciones de movimiento de la segunda Ley de Newton para un sistema de N partículas con masa m_i y posiciones r_i , a un tiempo t .

$$F_i = m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} \quad \text{Ec. 2}$$

Donde F_i es la suma de las fuerzas que actúan sobre cada partícula debida a un potencial por pares $U(r_{ij})$:

$$F_i = \sum_{i \neq j}^N F_{ij}$$

Ec. 3

$$F_i = - \frac{dU(r_{ij})}{dr_{ij}} \frac{r_{ij}}{r_{ij}}$$

La distancia relativa, es decir la magnitud de la trayectoria realizada entre las partículas i y j , se representa como, r_{ij} .

2.2 Algoritmos de integración

La trayectoria de las partículas usadas en la dinámica molecular, se obtiene empleando algoritmos desarrollados a partir de diferencias finitas que involucran las posiciones y velocidades iniciales, a este desarrollo matemático se le conoce como algoritmo de integración.²⁰

La mayoría de los métodos de diferencias finitas están basados en un desarrollo en serie de Taylor, la serie se trunca para poder ser aplicada, dicho truncamiento produce un error de orden $(\Delta t)^{n+1}$.

Uno de los algoritmos más sencillos y frecuentemente utilizados para integrar las ecuaciones de movimiento es el algoritmo de Verlet (AV).²¹

Este algoritmo se justifica en la expresión del vector de posición, es decir el punto que ocupa dicha partícula con relación al origen del sistema de referencia, r_i , con velocidades v_i , a los tiempos Δt y $-\Delta t$ mediante un incremento en serie de Taylor dando como resultado:

$$r_i(\Delta t) = r_i(0) + v_i(0)\Delta t + \frac{F_i(0)(\Delta t)^2}{2m_i} + \dots$$

Ec. 4

$$r_i(-\Delta t) = r_i(0) - v_i(0)\Delta t + \frac{F_i(0)(\Delta t)^2}{2m_i} - \dots$$

Al sumar estas dos ecuaciones se obtiene la ecuación 5

$$r_i(\Delta t) = 2r_i(0) - r_i(-\Delta t) + \frac{F_i(0)(\Delta t)^2}{m_i} - \dots (\Delta t^4)$$

Ec. 5

En esta nueva ecuación el error por truncamiento varía con Δt^4 , ya que el método es de tercer orden. Este algoritmo no dispone de las velocidades para obtener las nuevas posiciones, sin embargo, la velocidad se puede calcular al restar las ecuaciones de 4, de tal forma que se obtiene:

$$r_i(\Delta t) - r_i(-\Delta t) = 2v_i(0)\Delta t + \dots (\Delta t^3) \quad \text{Ec. 6}$$

Al despejar $v_i(0)$ de la ecuación anterior, se tiene:

$$v_i(0) = \frac{r_i(t + \Delta t) - r_i(t - \Delta t)}{2\Delta t} + \dots (\Delta t^2) \quad \text{Ec. 7}$$

Las velocidades están sujetas a errores por truncamiento de tercer orden, por lo que es preciso solo hasta el orden Δt^2 , sin embargo, solo se necesitan para calcular propiedades del sistema y no para obtener la trayectoria.²²

Un algoritmo alternativo al algoritmo de Verlet, que permite evaluar tanto posiciones como velocidades al mismo tiempo, es el algoritmo de velocidades de Verlet (*velocity Verlet*, VV). Dicho algoritmo también se obtiene a partir de una expansión en serie de Taylor, tanto para las posiciones como para las velocidades, como se describe en las siguientes ecuaciones:

$$r_i(\Delta t) = r_i(0) + \frac{dr_i}{dt} \Delta t + \frac{1}{2} \frac{d^2 r_i}{dt^2} \Delta t^2 + \dots \quad \text{Ec. 8}$$

$$v_i(\Delta t) = v_i(0) + \frac{dv_i}{dt} \Delta t + \frac{1}{2} \frac{d^2 v_i}{dt^2} \Delta t^2 + \dots$$

En este caso al hablar de posiciones, la serie debe truncarse hasta el segundo orden, ya que hasta el momento no se tiene información más allá de la segunda derivada de la segunda la Ley de Newton. De esta forma, se debe tomar en cuenta las definiciones de dicha ley (Ec.2), por lo que la expresión para las posiciones del algoritmo VV queda como sigue:

$$r_i(\Delta t) \approx r_i(0) + v_i(0)\Delta t + \frac{F_i(0)}{2m_i} \Delta t^2 + \dots O(\Delta t^3) \quad \text{Ec. 9}$$

El último término representa a los términos de mayor orden en la serie de Taylor que no se toman en cuenta.

Sin embargo, para las velocidades la expansión de Taylor se trunca hasta el primer orden ya que no se tiene información sobre la segunda derivada de la velocidad con respecto al tiempo, al truncar la serie para las velocidades se obtiene la siguiente ecuación:

$$v_i(\Delta t) \approx v_i(0) + \frac{F_i(0)}{m_i} \Delta t + O(\Delta t^2) \quad \text{Ec. 10}$$

Donde se considera la Ec. 2 de la segunda ley de Newton, la aproximación se considera válida hasta el primer orden en Δt .

La ecuación para las posiciones se puede usar de tal forma que nos permita obtener una expresión para $v_i(\Delta t)$ que sea de segundo orden en Δt :

$$r_i \Delta t = r_i(0) + v_i(0) \Delta t + \frac{F_i(0)}{2m_i} \Delta t^2 \quad \text{Ec. 11}$$

En la ecuación anterior (Ec.11) se usa el signo de igualdad en vez de usar el signo de aproximación, sin embargo, la solución es aproximada y no una solución verdadera.

Si en la ecuación anterior consideramos el sistema en un tiempo anterior ($-\Delta t$), al estado inicial se obtiene:

$$r_i(0) = r_i(\Delta t) - v_i(\Delta t) \Delta t + \frac{F_i(\Delta t)}{2m_i} \Delta t^2 \quad \text{Ec. 12}$$

Para este caso, tanto las velocidades como las fuerzas están a un tiempo Δt . Al resolver dicha ecuación para $v_i(\Delta t)$:

$$v_i(\Delta t) = \frac{r_i(\Delta t) - r_i(0)}{\Delta t} + \frac{F_i(\Delta t)}{2m_i} \Delta t \quad \text{Ec. 13}$$

Para obtener las velocidades y las fuerza a un tiempo (0), a la ecuación 12 se le aplica el criterio $r_i(\Delta t)$, por lo que se obtiene la siguiente relación:

$$r_i(\Delta t) - r_i(0) = v_i(0)\Delta t + \frac{F_i(0)}{2m_i}\Delta t^2 \quad \text{Ec. 14}$$

Al sustituir la ecuación 14, en la ec.13, encontramos la siguiente relación:

$$v_i(\Delta t) = v_i(0) + \frac{\Delta t}{2m_i}[F_i(0) + F_i(\Delta t)] \quad \text{Ec. 15}$$

Siendo esta la expresión que permite evaluar de manera simultánea las posiciones y velocidades de las partículas en la caja de simulación, por ende, la Ec. 11 y 15 son las ecuaciones que conforma al algoritmo de velocidades de Verlet. Para usar el algoritmo en un código de DM, las ecuaciones se escriben de la siguiente forma:

$$v_i = v_i(0) + \frac{\Delta t}{2m_i}F_i(0) \quad \text{a)}$$

$$r_i(\Delta t) = r_i(0) + \Delta t v_i + \left(\frac{\Delta t}{2}\right) \quad \text{b) Ec. 16}$$

$$v_i(\Delta t) = v_i\left(\frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\Delta t}{2m_i}[F_i(\Delta t)] \quad \text{c)}$$

Para que las ecuaciones anteriores se resuelvan en un código de DM, se deben llevar a cabo los siguientes pasos:

1. Asignar las condiciones iniciales, $r_i(0), v_i(0)$.
2. Calcular la fuerza $F_i(0)$, sobre cada partícula de acuerdo con la Ec. 3, usando $r_i(0)$.
3. Dadas las condiciones iniciales se evalúa la primera parte de las velocidades usando la primera parte a) Ec. 16.
4. Avanzar las partículas con la relación $r_i(\Delta t)$, de acuerdo a la relación b) Ec.16, usando la primera parte de las velocidades
5. Calcular las fuerzas $F_i(\Delta T)$ usando la Ec. 3, pero usando las nuevas posiciones $r_i(\Delta t)$.
6. Calcular las velocidades $v_i(\Delta t)$ usando las velocidades $v_i\left(\frac{\Delta t}{2}\right)$ y las fuerzas al tiempo $F_i(\Delta T)$.
7. Repetir el ciclo calculando nuevamente las velocidades $v_i\left(\frac{\Delta t}{2}\right)$ y así sucesivamente.

2.3 Potenciales de interacción

El potencial de interacción molecular describe las interacciones entre pares de átomos,²³ se divide en dos tipos de interacciones; intramolecular e intermolecular, estas interacciones se modelan con un campo de fuerza aproximado que se compone de la energía potencial y por las interacciones del sistema enlazante, como: el ángulo de enlace y ángulo de torsión y no enlazantes como: las fuerzas de Van der Waals, Lennard-Jones y Coulomb.²⁴

El punto clave de una simulación con DM depende de la descripción adecuada del sistema en términos de potenciales clásicos de interacción como se menciona en la Ec. 3.²⁵

Mientras más detalles disponga el potencial de interacción, los resultados serán más verídicos. Por esta razón se hace uso de los campos de fuerza, los cuales son un conjunto de ecuaciones que permiten caracterizar cada uno de los grados de libertad de los componentes de un sistema molecular bajo ciertos parámetros.

El potencial intramolecular hace referencia a las contribuciones dentro de una misma molécula, las cuales se consideran al hacer una dinámica, tales como; distancia de enlace, ángulo de enlace y ángulo de torsión, mientras que el potencial intermolecular hace referencia al potencial entre moléculas, cada átomo de una molécula interacciona con los átomos de otra molécula, con un potencial por pares. Estos potenciales se pueden clasificar en dos tipos; de largo alcance, como el potencial de Coulomb y de corto alcance como el potencial de Lennard-Jones.²⁶

- **Interacciones moleculares**

Las interacciones moleculares son fuerzas de atracción o repulsión entre moléculas y átomos no enlazados, estas interacciones son sustanciales en diversos campos, por ejemplo, en el estudio del plegamiento de proteínas, el diseño de fármacos, nanotecnología, etc.

Estas contribuciones o interacciones moleculares se pueden distinguir entre las que contribuyen a larga distancia y aquellas que prevalecen a corta distancia.

- **Interacciones intermoleculares**

Hace referencia a las interacciones que ocurren entre las moléculas, estas interacciones le confieren las propiedades físicas a las sustancias, la magnitud de ellas depende de la estructura de las moléculas así como el tamaño y número de átomos.²⁷

a) Potencial de Lennard-Jones

Describe las interacciones de líquidos monoatómicos y las interacciones de tipo Van der Waals entre átomos de moléculas diferentes.²⁸ Las interacciones de Van der Waals entre dos átomos representan entre el balance entre las fuerzas atractivas y repulsivas y varían en función de la distancia entre ambos átomos,²⁹ tal como se muestra en la Figura 2, la partícula i y j , se repelen debido a las fuerzas repulsivas, mientras que, si las partículas i y j , poseen una fuerza atractiva estas comenzaran a juntarse.

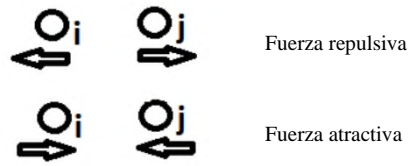


Figura 2. Interacciones tipo Van der Waals.²⁴

El potencial de Lennard-Jones es el más usado debido a su sencillez, ya que con dos parámetros se puede obtener con gran precisión el diagrama de fases de un componente o de mezclas, de igual forma permite estudiar sistemas de sustancias no polares.

Dicho potencial se expresa en términos de la Ec. 17:

$$U(r_{iajb}) = 4 \varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{iajb}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{iajb}} \right)^6 \right] \quad \text{Ec. 17}$$

Donde σ es la distancia en la cual el potencial es nulo, ε es una medida de la atracción entre las partículas, como se definió en la Ec. 3, r_{iajb} es la distancia entre el sitio a en la molécula i y el sitio b de la molécula j .

Este potencial incluye un término repulsivo de corto alcance, de la forma $\frac{1}{r^{12}}$ y un término atractivo de más largo alcance, que desciende según $-\frac{1}{r^6}$, ambos términos se miden con respecto a la distancia, la Figura 3, representa de manera gráfica cada uno de estos términos del potencial.³⁰

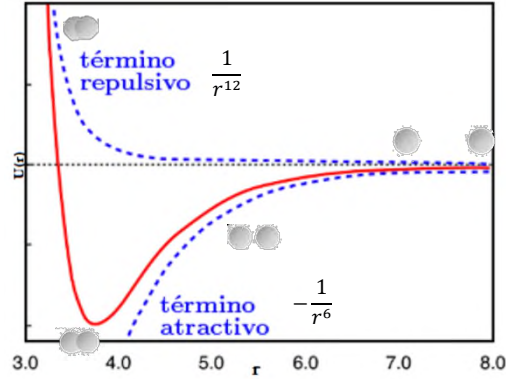


Figura 3. Representación gráfica del potencial de Lennard-Jones.²⁹

En la representación gráfica de este potencial, el eje cartesiano x , indica la distancia r entre las partículas, mientras que el eje y , indica la energía potencial de las dos partículas en función de la distancia, la línea sólida roja indica cada la forma continua de los términos marcados con la línea punteada azul.

Al derivar la Ec. 17 respecto a la distancia relativa r_{ij} , se obtiene:

$$U'_{riajb} = 24\varepsilon \frac{1}{r} - \left[2 \left(\frac{\sigma}{r_{iajb}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{iajb}} \right)^6 \right] \quad \text{Ec. 18}$$

Al sustituir esta expresión en la Ec. 3, se determina la fuerza ejercida de la partícula j sobre la partícula i ,

$$F_{ji} = 24\varepsilon - \left[2 \left(\frac{\sigma}{r_{iajb}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{iajb}} \right)^6 \right] \frac{r_{ij}}{r^{2ij}} \quad \text{Ec. 19}$$

Evidentemente, la fuerza ejercida sobre la partícula j por la partícula i , es equivalente a la fuerza opuesta, $-F_{ij} = F_{ji}$.

Este potencial permite reproducir adecuadamente propiedades termodinámicas para una gran variedad de sustancias.

b) Potencial de Coulomb

La Ley de Coulomb hace referencia a las interacciones entre pares de cargas puntuales, con esta información se puede calcular la interacción electrostática de una molécula.

El potencial de Coulomb entre dos cargas moleculares está dado por:

$$U_c = \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \right) \left(\frac{q_{ia}q_{jb}}{r_{iajb}} \right) \quad \text{Ec. 20}$$

Siendo ϵ_0 la permitividad en el vacío y r_{iajb} la distancia relativa entre la q_{ia} del átomo a en la molécula i y q_{jb} la carga del átomo b en la molécula j .

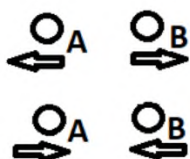


Figura 4. Interacciones de Coulomb entre dos partículas.²⁴

La Figura 4 muestra dos partículas o átomos, si la carga puntual de la partícula A es contraria a la carga de la partícula B, estos se atraen entre sí, sin embargo, si las cargas son del mismo signo entonces ambas partículas se repelen. Si las cargas en ambas partículas se encuentran centradas en los núcleos, se denominan cargas atómicas parciales.³¹

Modelar de manera correcta estas interacciones usando los campos de fuerza es de gran utilidad para obtener propiedades físicas y termodinámicas de las moléculas de interés.

- **Interacciones intramoleculares**

- a) **Distancia de enlace**

Hace referencia a la distancia media en el tiempo entre los núcleos de dos átomos unidos.

Las distancias de enlace se pueden modelar mediante una función de tipo armónico:

$$U(r_{ij}) = \frac{k_r}{2} (r_{ij} - r_0)^2 \quad \text{Ec. 21}$$

Donde r_{ij} es la distancia de los átomos i y j , r_0 es su distancia de equilibrio y k_r la constante de enlace. Los parámetros r_0 y k_r pueden obtenerse por medio de técnicas experimentales o por métodos cuánticos.¹³

b) Ángulo de enlace

Los ángulos de enlace se relacionan con la estructura de la molécula, el cual a su vez está relacionado con la disposición de los pares de electrones.³² Para la simulación se usa un potencial armónico que depende del ángulo que forman los enlaces de los átomos:

$$U(\theta_{ijk}) = \frac{k_{\theta}}{2} (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 \quad \text{Ec. 22}$$

Donde θ_{ijk} es el ángulo de enlace entre los átomos i, j y k , θ_0 es el ángulo de equilibrio y k_0 es la constante de enlace la cual puede obtenerse de forma teórica o experimental.

Estas ecuaciones componen a los llamados campos de fuerza y permiten describir cada uno de los grados de libertad de los componentes de un sistema molecular bajo ciertos parámetros, describen la interacción de los átomos entre sí, así como la interacción de estos con el solvente en el que se encuentran.³³ Existen campos de fuerza estándares, los cuales fueron parametrizados a partir de datos experimentales usando moléculas orgánicas. Estos parámetros influyen en gran medida en la trayectoria de las partículas.

El campo de fuerza usado en la presente tesis fue gromos54a7, el cual consiste en un campo de fuerza de átomos unidos.³⁴

Un átomo unido es una partícula que incorpora un grupo de átomos, que puede representar aproximadamente las propiedades mecánicas moleculares del grupo de átomos.³⁵

El modelo de átomo unido es una buena aproximación para simular sistemas moleculares en los que el movimiento intramolecular es mucho menos significativo que el intermolecular.

Los potenciales interatómicos de átomos unidos tratan a los átomos de hidrógeno y carbono en los grupos metilos como un centro de interacción.

2.4 Ensembles

Los ensambles se refieren a un conjunto de estados microscópicos caracterizados por las mismas propiedades macroscópicas que definen un estado termodinámico, como podría ser: la energía, el volumen, el número de partículas y la presión. A partir de los promedios evaluados en el ensamble, se obtienen propiedades termodinámicas, dinámicas y de equilibrio general.³⁶

La mecánica estadística permite conectar el comportamiento microscópico (mecánica clásica) de la materia con la termodinámica de un sistema macroscópico. Su objetivo es encontrar las propiedades macroscópicas de un sistema (entropía, capacidad calorífica, tensión superficial, etc.) a partir de las propiedades microscópicas (geometría molecular, interacciones intermoleculares, etc).³⁷

- **Ensamble canónico (NVT)**

Este ensamble considera un sistema con un número de partículas N , contenidas en un volumen (V) y temperatura (T) constante, la Figura 5 muestra un esquema representativo de un sistema de estudio con las variables N, V y T constantes, en este ensamble la energía varía.

La función de partición para dicho ensamble está dada por:

$$Q(N, V, T) = C_N \int dx e^{-\beta H(x)} \quad \text{Ec. 23}$$

Donde $\beta = \frac{1}{k_B T}$ (siendo k_B la constante de Boltzmann), $C_N = \frac{1}{N! h^{3N}}$ (h , corresponde a la constante de Planck), $H(x)$ Hamiltoniano del sistema, es decir, energía total de la configuración microscópica, donde x , hace referencia al conjunto de variables.

En este ensamble la función termodinámica directamente relacionada con $Q(N, V, T)$, es la energía libre de Helmholtz.

$$F(N, V, T) = -k_B T \ln Q(N, V, T) \quad \text{Ec. 24}$$

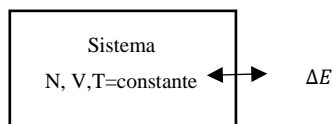


Figura 5. Esquema representativo de un ensamble NVT.

- **Ensamble isobárico-isotérmico (NPT)**

Es uno de los ensambles más importantes, debido a que corresponde a las condiciones en las que usualmente se realizan los estudios de la materia condensada, es decir el estudio de líquidos, sólidos, entre otros. La función se define como:

$$\Delta(N, P, T) = I_N \int_0^\infty dV \int dx e^{-\beta[H(x)+PV]} \quad \text{Ec. 25}$$

Donde $I_N = \frac{1}{V_0 N! h^{3N}}$ corresponde a la constante de normalización.

La propiedad termodinámica directamente relacionada con $\Delta(N, P, T)$, corresponde a la energía libre de Gibbs y se encuentra dada por:

$$G(N, P, T) = -k_B T \Delta(N, P, T) \quad \text{Ec. 26}$$

Esto debido a que, en termodinámica, la energía libre de Gibbs se puede utilizar para calcular la cantidad de trabajo que puede realizar un sistema termodinámicamente cerrado a temperatura y presión constante, también es importante debido a que proporciona las condiciones necesarias para procesos tal como las reacciones químicas que pueden ocurrir bajo estas condiciones.

2.5 Energía libre de solvatación usando dinámica molecular

La energía libre de solvatación es la diferencia de energía libre de Gibbs necesaria para transferir a un soluto desde la fase de gas o vacío hasta una solución³⁸ y está directamente relacionada con las propiedades termodinámicas de solubilidad y coeficientes de partición.⁶

Los cálculos de las energías libres se pueden obtener usando técnicas de simulación molecular. La capacidad de calcular estas energías libres mediante simulaciones moleculares no solo permite comprender los procesos que ocurren a nivel atómico si no también averiguar estados de un sistema no accesibles experimentalmente.³⁹

La obtención de la energía libre de solvatación con Simulación Molecular implica modelar la inserción de una molécula en el solvente (Fig. 6). La inserción no se realiza de forma directa ya que tendría una probabilidad de aceptación pequeña, debido a la superposición de átomos. Esta restricción puede ser superada recurriendo a métodos alquímicos en los cuales se simula de forma paulatina la inserción de la molécula en el solvente mediante el uso de ciclos termodinámicos alquímicos, como se ejemplifica en la Figura 6, en dónde la energía libre de solvatación (ΔG_{sol}) está dada por la contribución de las energías libres de cada uno de los estados del ciclo, como se muestra en la Ec. 27.

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{1-4} = \Delta G_{1-2} + \Delta G_{2-3} + \Delta G_{3-4}$$

Ec. 27

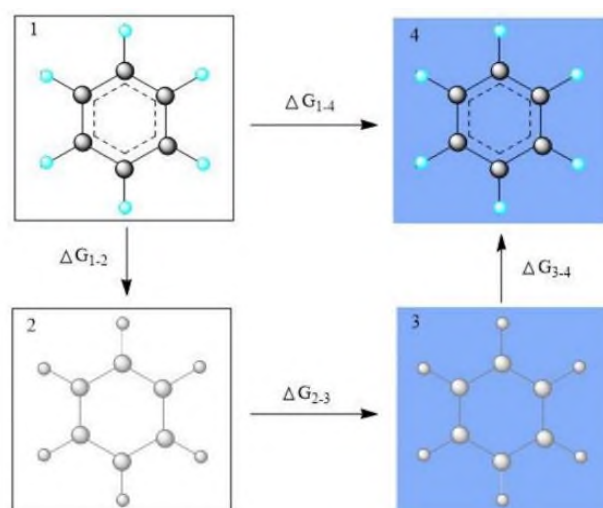


Figura 6. Ciclo termodinámico alquímico utilizado en el cálculo de la energía libre de solvatación en Simulación Molecular. (Imagen modificada del artículo “Silveira, A. J. (2018). Estrategias de muestreo en simulación molecular con cuerpos rígidos: evaluación crítica y aplicación al cálculo de la energía libre de solvatación.”)

La Figura 6, muestra un ciclo termodinámico alquímico, utilizado en el cálculo de la energía libre de solvatación en simulación molecular, en dicha figura para pasar del estado 1 \rightarrow 2 la molécula de soluto que se encuentra en el vacío se transforma en una entidad que no posee interacciones de Lennard-Jones, el estado 2 \rightarrow 3 se asocia con la transferencia de esta partícula a la fase acuosa, del estado 3 \rightarrow 4 la partícula sin interacciones comienza a aparecer de forma gradual en el solvente, recuperando las interacciones moleculares.

En la solvatación de una molécula neutra, las interacciones recaen en el potencial de Lennard-Jones. De tal forma que se recurre un potencial de Lennard-Jones modificado a través de un parámetro de acoplamiento λ . El cual considera valores de 0 a 1, dónde: $\lambda = 0$ indica el estado en el que el soluto no interactúa con el solvente, mientras que en $\lambda = 1$ la interacción es total. Para obtener la energía libre ΔG_{3-4} se realizan simulaciones independientes de cada estado caracterizado por un determinado valor de λ .

2.6 Cálculo de la constante de Partición usando las energías libres obtenidas con Dinámica Molecular

Muchos líquidos orgánicos son más o menos inmiscibles entre sí o con agua a temperatura y presión ambiente. Si se agrega una tercera sustancia a un sistema de dos líquidos inmiscibles tal como se muestra en la Figura 7, esta tercera sustancia se representa con las esferas amarillas, el componente agregado tendrá que distribuirse entre los dos solventes, la parte azul representa el agua y la parte gris representa el *n*-octanol, hasta que, en el equilibrio, la relación de las concentraciones de la sustancia distribuida alcance un cierto valor, a este valor se le conoce como coeficiente de partición (*P*).⁴⁰

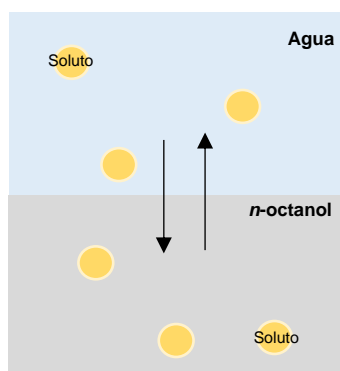


Figura 7. Definición de coeficiente de partición. Elaboración propia

La Ec.28 describe la relación de concentraciones de un soluto neutro en un sistema con dos solventes inmiscibles.

$$P = \frac{[Soluta]_{organica}}{[Soluta]_{acuosa}} \quad \text{Ec. 28}$$

Dado que al medir el valor de *P*, este puede variar muchos ordenes de magnitud (10^{-2} a 10^6), este puede expresarse como un logaritmo base 10, $\log P$.⁴¹

El coeficiente de partición *n*-octanol/agua forma parte de uno de los parámetros fisicoquímicos más usados en química farmacéutica,⁸ debido a que simula uno de los modelos más adecuados de las membranas biológicas lipídicas, ya que, al igual que los lípidos de la membrana celular, el *n*-octanol tiene una cadena alquílica hidrófoba y un grupo OH polar, por lo que el uso del *n*-octanol representa la parte apolar del sistema.⁴²

El $\log P$ es proporcional a la transferencia de energía libre entre los dos disolventes y se puede relacionar con las energías libre de solvatación usando la siguiente expresión:⁴³

$$\log P = \frac{\Delta G_{\text{Hidratación}} - \Delta G_{\text{solvatación}}}{RT \ln(10)} \quad \text{Ec. 29}$$

Donde $\Delta G_{\text{Hidratación}}$ y $\Delta G_{\text{solvatación}}$, se calculan tal como se describió en la sección anterior, R es la constante de los gases ideales, T la temperatura del sistema y se utilizan unidades de Kelvin, $\ln(10) = 2.303$ corresponde a un valor constante.

Los cálculos para los valores de energía libre se realizan separando las fases, es decir para cada uno de los disolventes (n -octanol y agua) se considera a dilución infinita, es decir una sola molécula de soluto en una solución masiva de disolvente, por separado, como se puede observar en la Figura 8.

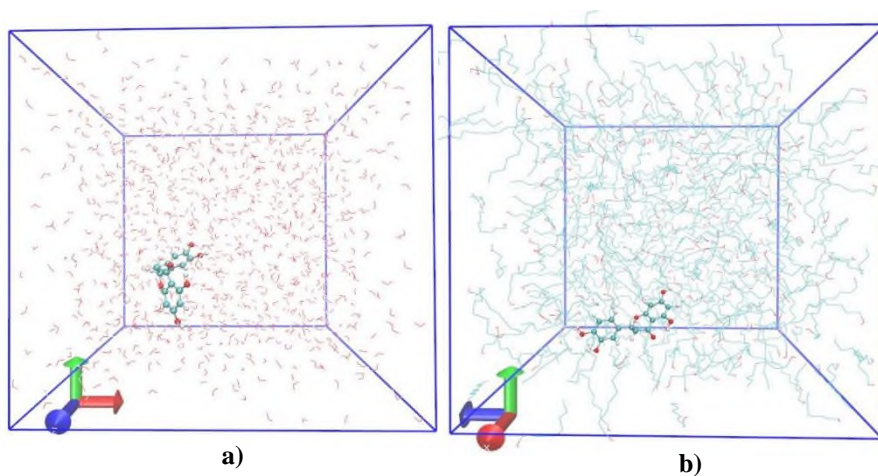


Figura 8. Solvatación del soluto en cada uno de los disolventes por separado, a) soluto en agua, b) soluto en n -octanol.

Imagen propia.

2.7 Cálculo de propiedades de interés.

Las propiedades de radio de giro (R_g) y función de distribución radial (FDR), son de interés debido a que permiten la comprensión de la relación estructura-actividad de las moléculas de estudio.

- **Radio de Giro (R_g)**

El Radio de Giro, permite conocer la flexibilidad de los extremos de una molécula con respecto a su centro de masa y está dada por las siguientes ecuaciones:

$$R_g = \sqrt{\langle s^2 \rangle} \quad \text{a)} \quad \text{Ec. 30}$$
$$R_g = s \quad \text{b)}$$

Se define como a) Ec. 30, para el caso de una molécula flexible, o como b) Ec. 30, para el caso de una molécula rígida. Es la propiedad conformacional conocida como radio de giro cuadrático medio $\langle s^2 \rangle$, se expresa como:

$$\langle s^2 \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \langle s_i^2 \rangle \quad \text{Ec. 31}$$

Donde s_i^2 es el módulo cuadrático del vector definido entre el centro de masa de la cadena y la posición ocupada por el fragmento i en una conformación instantánea. Los $\langle \dots \rangle$ indican el promedio sobre todas las conformaciones posibles de la molécula.

- **Función de distribución radial (FDR).**

Describe la variación de la densidad como función de la distancia medida desde una partícula de referencia. Es una medida de la probabilidad de encontrar una partícula a una distancia r desde una partícula de referencia dada. Esta función se define de la siguiente manera:

$$g_{AB}(r) = \frac{\langle \rho_B(r) \rangle}{\langle \rho_B \rangle_{local}} \quad \text{a)} \quad \text{Ec. 32}$$
$$g_{AB}(r) = \frac{1}{\langle \rho_B \rangle_{local}} \frac{1}{N_A} \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} \frac{\delta(r_{ij} - r)}{4\pi r^2} \quad \text{b)}$$

con la densidad de la partícula B $\langle \rho_B(r) \rangle$ a la distancia r alrededor de la partícula A y el promedio de la densidad de la partícula B $\langle \rho_B \rangle$ alrededor de las partículas A con un radio r_{max} . En DM usualmente el valor de r_{max} es la mitad de la longitud de la caja de la simulación.

La función de distribución radial se determina usualmente calculando la distancia entre todos los pares de partículas. La Figura 9, muestra la función de distribución radial para un líquido homogéneo,⁴⁴ la gráfica considera la distancia en el eje cartesiano x , en el eje y se tiene el valor de la distribución, en el caso de un líquido las interacciones intermoleculares son menores que en las de un sólido y mayores que en las de un gas, por lo que en la Figura 9, se observa un pico alrededor de la distancia de 1 y 1.5, posterior a ello los picos se comienza a atenuar, debido a que las interacciones son menores en el estado líquido comparadas con las interacciones de un sólido.

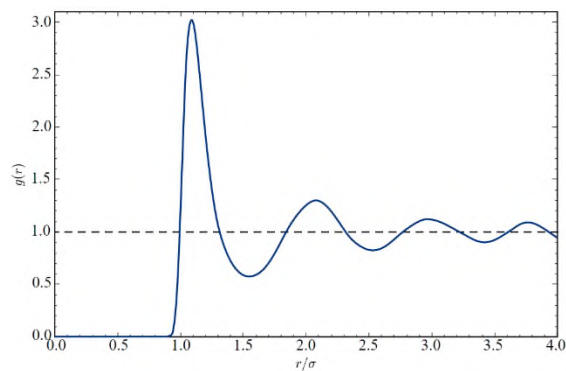


Figura 9. Función de distribución radial típica de un líquido homogéneo.²⁷

3. Antecedentes

3.1 Vía de señalización Wnt/ β -catenina y su relación con el cáncer de colon.

Diversos estudios e investigaciones a lo largo de los años han comprobado la relación estrecha que existe entre la vía de señalización Wnt/ β -catenina y distintos tipos de cáncer, como el de colon, ovario, de hígado, entre otros.

Hasta el momento se conocen cuatro vías de señalización de Wnt, 1) vía canónica o Wnt/ β -catenina (Figura 10), 2) vía Wnt-Ca²⁺ (involucra a la proteína cinasa A), 3) vía de polaridad celular planar y 4) vía que involucra a la proteína cinasa C.

La vía canónica fue la primera en ser descrita y es la mejor estudiada hasta el momento debido a que se considera relevante en el desarrollo del cáncer.⁴⁵

En la Figura 10 se muestra la vía de señalización canónica activa e inactiva de la Wnt/ β -catenina. Cuando la vía está activa (Fig.10 a)), Wnt se une al receptor Fzd y al co-receptor LRP5/6, lo que activa a la proteína Dvl que a su vez inhibe al complejo de proteínas conocido como complejo de destrucción, (APC/Axinas/GSK3 β) el cual se conforma por quinasas, la proteína adenomatosis poliposis Coli (APC), proteína axina y GSK3 β . Como resultado las β -cateninas no se degradan, se acumulan y migran al núcleo en donde desplazan a la proteína Groucho y forman un complejo con TFC/LEF-1, que inicia la transcripción de genes relacionados con el crecimiento y la proliferación celular. Sin embargo, cuando la vía está inactiva, en ausencia del ligando Wnt, las β -cateninas son reclutadas por el complejo APC/Axinas/GSK3 β , fosforiladas por GSK3 β y degradadas en los proteosomas.⁴⁶

La vía de señalización Wnt/ β -catenina participa en la regulación de la regeneración de células madre en el intestino; debido a ello las mutaciones que activan esta vía de señalización se encuentran en la mayor parte de los cánceres de colon. De todos los tipos de cánceres humanos, el cáncer colorrectal es el único en donde hay evidencia incuestionable de que la señalización descontrolada de Wnt impulsa la tumorigénesis.²

En otros estudios se ha reportado que las mutaciones en el gen Axina2, incrementan la concentración de β -catenina en varios tipos de cáncer colorrectal⁴⁷ asociados con defectos en el sistema de reparación, por mal apareamiento de las hebras de ADN.

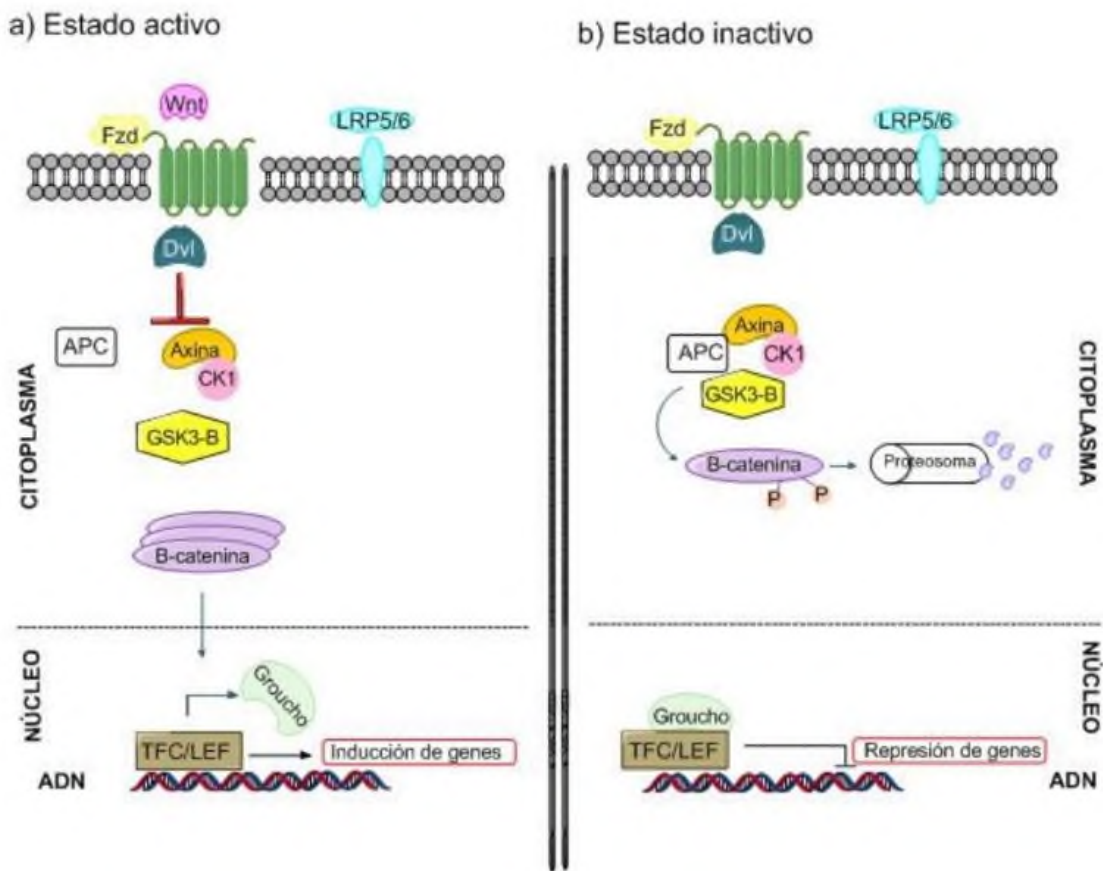


Figura 10. Vía de señalización canónica, a) activa y b) inactiva de Wnt.²⁷

En base a estos antecedentes que implican la relación entre la vía de señalización Wnt/ β -catenina y las enfermedades humanas, como el cáncer de colon, los posibles inhibidores de esta vía de señalización se han considerado moléculas de interés para el desarrollo de posibles fármacos, principalmente para el tratamiento del cáncer.⁴⁸

Tabla 1. Clasificación de los flavonoides de acuerdo a su estructura.⁵⁴

Clasificación	Ejemplos	Estructura base
1. Flavonoles	<ul style="list-style-type: none"> • R₁: OH, R₂:H, R₃:H, Kaempferol • R₁: OH, R₂: OH, R₃: H, Quercetina • R₁: OH, R₂:OH, R₃:OH, Miricetina 	
2. Flavanonas	<ul style="list-style-type: none"> • R₁: H, R₂: H, R₃:OH, Naringenina • R₁: H, R₂:OH, R₃:OH, Eriodictiol. • R₁: OH, R₂:OH, R₃:OCH₃, Hesperidina 	
3. Flavanoles	<ul style="list-style-type: none"> • R₁: OH, R₂:OH, Galocatequina. • R₁: OH, R₂:H, Catequina 	
4. Isoflavonas	<ul style="list-style-type: none"> • R₁: H, R₂:H, Daidzeína • R₁: OH, R₂:H, Genisteína 	
5. Antocianidinas	<ul style="list-style-type: none"> • R₁: H, R₂:H, Pelargonidina • R₁: OH, R₂:H, Cianidina 	

Estudios previos consideran a los flavonoides como el principal grupo de compuestos polifenólicos con las propiedades necesarias para combatir el cáncer de colon. De ellos, se han detectado más de 5,000 con la misma finalidad.⁵⁵

Los flavonoides afectan a la vía de señalización Wnt, lo que resulta en la inhibición del cáncer colorrectal.⁵⁶

Los resultados de los estudios clínicos han demostrado una relación entre el consumo de flavonoides y la reducción del riesgo del cáncer colorrectal.²⁷

Como se mencionó anteriormente la vía de señalización Wnt se relaciona con el desarrollo del cáncer colorrectal, la Figura 12, muestra la asociación entre algunos compuestos flavonoides y algunas vías de señalización entre ellas la Wnt.³⁸

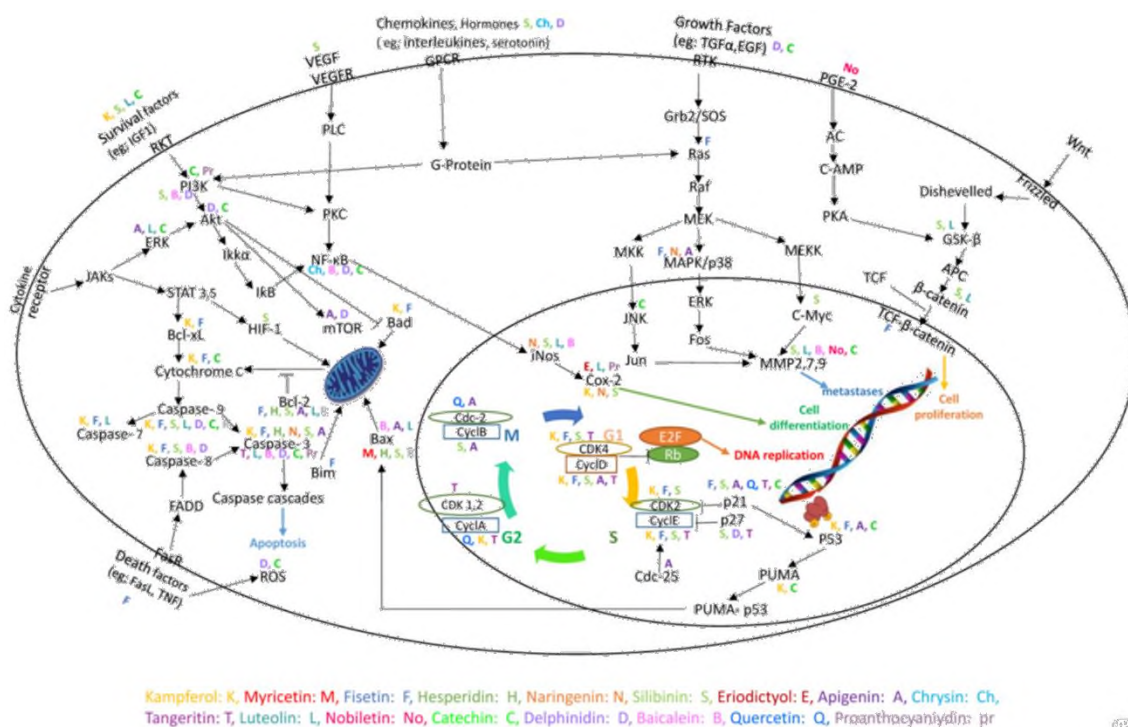


Figura 12. Mapa de asociación de algunos flavonoides y su efecto sobre las vías de señalización en el cáncer colorrectal. (Imagen tomada del artículo: “An association map on the effect of flavonoids on the signaling pathways in colorectal cancer”).

En un estudio previo de docking molecular realizado en el grupo de trabajo entre la proteína β -catenina y las moléculas flavonoide, eriodictiol y dihidrofisetina (Figura 13)⁵⁷, se obtuvo que alguno de ellos se acoplaba a los sitios de interés: Lisina 312 y 345, Glicina 307 (Figura 14) de la proteína β -catenina e impedían el acoplamiento entre dicha proteína y el factor de transcripción TCF4.

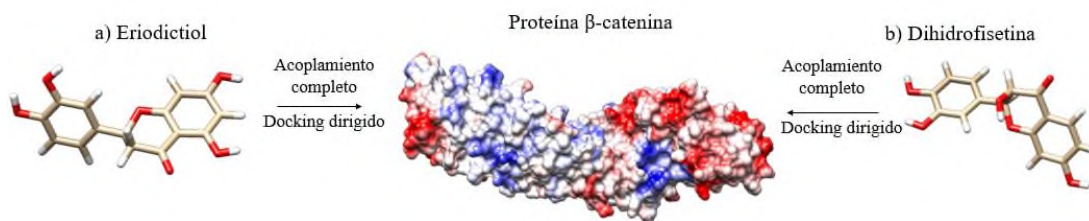


Figura 13. Docking molecular dirigido de dos compuestos flavonoides usados en este estudio.³⁹

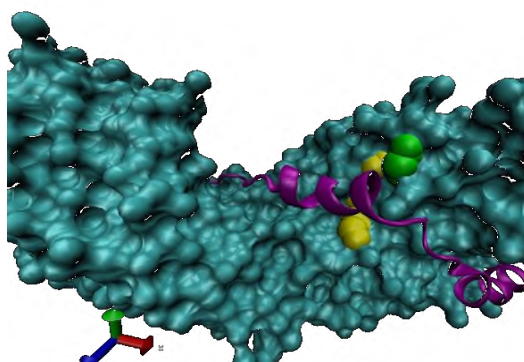
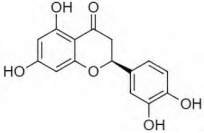
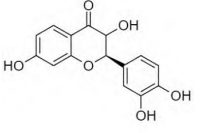
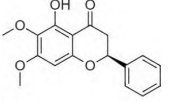


Figura 14. Sitios de interés de acoplamiento entre la proteína β -catenina y el factor de transcripción TCF4. Imagen obtenida en el grupo de trabajo. Los sitios amarillos representan la Lisina 312 y 345, el sitio verde representa la Glicina 307 y la proteína morada representa al factor de transcripción TCF4.

Los flavonoides que se usaron en este estudio son; eriodictiol, dihidrofisetina y mosloflavona, la Tabla 2, indica los antecedentes que tuvieron estos flavonoides en el estudio de docking Molecular dirigido, de igual forma se indica el código CID de pubchem. Cabe mencionar que, pese a que el eriodictiol se acopló 75 veces de 100 configuraciones, fue elegido debido a que es el único de los tres flavonoides que tiene un valor de coeficiente de partición reportado de forma experimental.

Tabla 2. Flavonoides usados en este estudio para el cálculo de la constante de partición.

CID	Nombre	Estructura	Configuración de docking molecular	LogP experimental	Peso Molecular	Nº de átomos
CID440735	Eriodictiol		75/100	2.27±0.02	288.25	21
CID246330	Dihidrofisetina		100/100	-----	288.25	21
CID471722	Mosloflavona		100/100	-----	298.29	22

3.3 Eriodictiol

El eriodictiol (Figura 15) es un flavonoide, el cual pertenece a la subclase de las flavanonas, en un estudio realizado por M. Mutoh y colaboradores en 2000, encontraron que el eriodictiol inhibió la proliferación de la línea celular DLD-1 a una concentración de 22 µg/ml, en células con cáncer de colon. Por lo que se considera como un flavonoide interesante en la prevención del cáncer de colon.⁵⁸

En un estudio experimental realizado en 2005 por Rothwell y colaboradores determinaron el coeficiente de partición del flavonoide eriodictiol cuyo valor obtenido fue 2.27 ± 0.02 .⁵⁹

Como se comentó anteriormente, en un estudio realizado previamente en el grupo de trabajo entre la proteína β-catenina y la molécula de eriodictiol se obtuvo mediante docking molecular que, de 100 configuraciones, 75 quedaban en el sitio de interés de la proteína β-catenina.

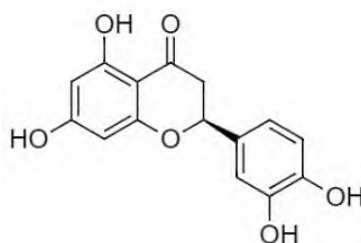


Figura 15. Estructura química del eriodictiol.

3.4 Mosloflavona

La mosloflavona es un miembro de los flavonoides, tiene un grupo 5-hidroxilo y grupos 6,7-metoxi en el anillo A de la estructura base (Figura 16). Se trata de un producto natural que se encuentra en la planta *Ononix natrix* y *Celosia cristata*.⁶⁰

En el estudio de docking molecular entre la mosloflavona y la proteína β -catenina se obtuvo que de 100 configuraciones todas se acoplaban al sitio de interés de dicha proteína. Por lo que se considera un flavonoide de interés.

En un estudio realizado en 2012 por Lombardo y colaboradores, se demostró que la mosloflavona al tener un solo grupo hidroxilo nunca presentó actividad antioxidante en ninguno de los ensayos realizados en la línea celular L-6 Mioblastos.⁶¹

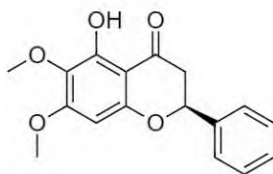


Figura 16. Estructura química de la mosloflavona.

3.5 Dihidrofisetina

La dihidrofisetina, conocida también como fustina, es un producto natural cuya estructura se representa en la Figura 17, este compuesto se encuentra presente en varias especies de plantas, por ejemplo: *Acacia baileyana* y *Acacia silvestris*.⁶²

En un estudio realizado en 2020 por H. Sook y colaboradores, determinaron que uno de los dos principales flavonoides presentes el tallo de la planta *Rhus verniciflua* (*Toxicodendron vernicifluum*) es la dihidrofisetina, con un contenido de 219mg/g, y comprobaron en un estudio *in vivo*, que el extracto obtenido del tallo de *Rhus verniciflua* inhibe la migración e invasión en células de adenocarcinoma gástrico humano (AGS).⁶³

En otro estudio realizado en 2016 por Jang IS y colaboradores demostraron los efectos inhibidores del crecimiento y efectos inductores de apoptosis del extracto de *Rhus verniciflua* en células de cáncer de pulmón humano.⁶⁴

Dicho flavonoide también presentó 100/100 configuraciones al acoplarse en el sitio de interés de la proteína β -catenina.

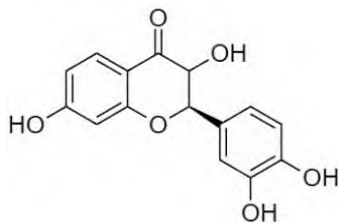


Figura 17. Estructura química de la dihidrofisetina.

4. Justificación

La proteína β -catenina participa en la regulación de la expresión genética a través de la vía de señalización Wnt/ β -catenina. Cuando el complejo de destrucción que marca a la proteína para que esta sea degradada en el proteosoma no cumple su función, esta se acumula en el citoplasma y posteriormente se trasloca al núcleo en donde actúa como factor de transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en proliferación celular. Por esta razón se ha convertido en un blanco molecular de interés. Si se impidiera el acoplamiento entre el factor de transcripción y la proteína β -catenina, se evitaría la inducción de genes involucrados en el desarrollo del cáncer de colon, las moléculas que podrían impedir este acoplamiento son los flavonoides: eriodictiol, mosloflavona y dihidrofisetina.

Para dar más información molecular de estos flavonoides, se propone obtener la constante de partición *n*-octanol/agua que nos puede ayudar a decidir con qué facilidad el flavonoide pudiera interaccionar con la fase orgánica y la fase acuosa y las propiedades como radio de giro, función de distribución radial, distancia mínima y perfiles de densidad, que pueden contribuir a la comprensión de la relación estructura-actividad de los flavonoides.

5. Hipótesis

Usando dinámica molecular atomística se podrá obtener los valores de las energías libres de solvatación tanto en octanol, como en agua y la constante de partición *n*-octanol/agua, de acuerdo a estos datos se podrá estimar si los flavonoides elegidos tienen o no las características moleculares para transferirse en la fase acuosa o en la fase orgánica.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Calcular la constante de partición *n*-octanol/agua de los flavonoides eriodictiol, mosloflavona y dihidrofisetina, a través del cálculo de las energías libres obtenidos mediante dinámica molecular.

6.2 Objetivos específicos

1. Calibrar el método, obteniendo la energía libre de solvatación de la molécula de metano en agua.
2. Obtener la energía libre de solvatación de cada uno de los flavonoides en *n*-octanol usando dinámica molecular.
3. Obtener la energía libre de hidratación de cada uno de los flavonoides en agua empleando dinámica molecular.
4. Obtener la constante de partición *n*-octanol/agua para cada flavonoide.

7. Metodología y Materiales

Los archivos de topologías para cada uno de los sistemas se obtuvieron del software online ATB (Automated Topology Builder) versión 3.0.⁶⁵

La dinámica molecular se ejecutó usando el paquete de GROMACS con el campo de fuerza gromos54a7, los archivos de entrada necesarios para la simulación de las energías libres de solvatación fueron los siguientes; topología, itp, mdp y gro.

- Archivo de topología (topol.top): proporciona información sobre la conectividad de los átomos, carga, masa, enlaces, ángulos de enlace, ángulos de torsión.
- El archivo itp se incluye en el archivo de topología del sistema y describe los parámetros del campo de fuerza.
- Parámetros (.mdp): incluye los parámetros de la simulación, tales como; el número de pasos, número de configuraciones, ensamblajes (NVT, NPT), parámetros electrostáticos.
- Estructura (.gro): contiene la configuración inicial del sistema, las coordenadas en el espacio de cada partícula, su velocidad inicial y las dimensiones de la celda de simulación.

7.1 Cálculo de la energía libre de solvatación

7.1.1 Metano en agua

Para la calibración del método se utilizó la molécula de metano (CH_4), debido a que es la molécula más pequeña después del agua, por lo que su solvatación y los parámetros están estandarizados.

Para calcular la energía libre de solvatación del metano, primeramente, se obtuvieron dos archivos, el de coordenadas y el archivo de topología de la molécula de metano (Anexo 1).

El sistema se simuló con una sola molécula de metano y 596, moléculas de agua. Para realizar los cálculos de la energía libre de solvatación, se usó el campo de fuerza OPLS-AA (Optimized Potential for Liquid Simulations-All Atoms) del software GROMACS, campo de fuerza usado para moléculas orgánicas pequeñas.

Para el cálculo de la energía libre de solvatación, en el archivo de topología la carga de cada uno de los átomos es cero, debido a que, si las interacciones de carga se dejaran activas, al desactivar paulatinamente los parámetros de Lennard-Jones, se permitiría que las cargas

positivas y negativas se acercaran entre sí a distancias infinitamente cercanas, ocasionando inestabilidad en el sistema.

Los parámetros usados en el archivo de entrada *.mdp* fueron los siguientes:

$rlist = rcoulomb = rvdw = 1.2$, el esquema de corte de Verlet se ajustó con el fin de conservar la energía, proporcionando un almacenamiento temporal necesario para las interacciones Van der Waals conmutadas.

El cambio en las energías libres de solvatación, para pasar de un estado a otro, está dado en función del parámetro de acoplamiento λ , como se mencionó en la sección 2.5.

Por lo que el primer paso para calcular la energía libre de solvatación fue definir cuantos puntos λ se utilizarían para describir la transformación de un estado $\lambda=0$ a otro $\lambda=1$.

Para este cálculo se usó un espaciamiento de λ de 0.05, para cada valor de λ se realizó un flujo de trabajo completo, usando una ejecución por “lotes”, es decir, los archivos de salida del primer valor, fueron las entradas del siguiente, este flujo de trabajo consistió en los siguientes pasos:

1. Energía de minimización (*steep.mdp*)
2. Equilibrio NVT (*nvt.mdp*)
3. Equilibrio NPT (*npt.mdp*)
4. Dinámica de producción (*md.mdp*)

Por lo que se descargaron los archivos de parámetros con extensión *.mdp* para cada uno. Se hizo uso de dos scripts los cuales se modificaron para adaptarlos a la versión de Gromacs 5.0.4, el primer script *write_mdp.pl* permitió generar todos los archivos de entrada necesarios para ejecutar la simulación.

Mientras que el segundo script *job.sh* permitió ejecutar todos los archivos de acuerdo al orden mencionado anteriormente, dicho script se muestra en el Anexo 2.

Para obtener el valor de ΔG se usó el comando “bar” del módulo GROMACS, el resultado de la energía libre se obtuvo en unidades de *kJ/mol*.

7.1.2 Solvatación de los flavonoides en agua

La metodología usada para la solvatación de cada flavonoide en agua fue la misma, de igual forma se necesitaron los mismos archivos de entrada para cada sistema, con ayuda del software ATB se obtuvieron las topologías, se usó el modelo de agua SPC, en el archivo *.itp* se incluyeron los parámetros del campo de fuerza gromos54a7. La temperatura usada en la simulación fue de 310 K.

7.1.3 Solvatación de los flavonoides en *n*-octanol

De igual forma se diseñó el sistema para cada flavonoide considerando dilución infinita, una molécula de flavonoide rodeada de cientos de moléculas de *n*-octanol.

Los archivos de entrada para cada sistema fueron los mismos que los mencionados anteriormente, en el archivo *.itp* se incluyeron los parámetros del campo de fuerza gromos54a7. La temperatura usada en la simulación fue de 310 K.

Comando usado para obtener los valores de energía libre para cada sistema:

```
gmx bar -f md *.xvg -o -oi
```

El archivo **.xvg* traza la ΔG_{sol} acumulativa en función de λ .

El valor de las energías obtenidas para cada uno de los sistemas fue usado en el cálculo de la constante de partición empleando la relación mostrada en la Ec. 29.

7.2 Cálculo de las propiedades en los sistemas de estudio.

Los comandos usados para la obtención de las propiedades fueron los siguientes.

- Función de distribución radial: `gmx rdf -f md.trr -n index.ndx`
- Perfil de Densidad: `g - density -f md.tpr -s md.tpr -n index.ndx -dx -o file.xvg`
- Radio de giro: `gmx gyrate -f trajno.j.trr -s md.tpr -o gyrate.xvg`
- Ángulo: `gmx angle -f md.trr -n angle.ndx`.

Otros comandos usados para el cálculo de propiedades, se muestran en el Anexo 3.

8. Resultados y discusiones

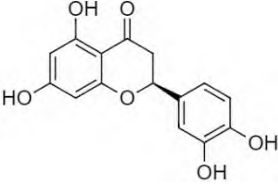
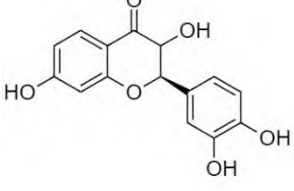
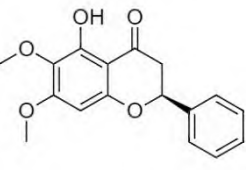
8.1 Energía libre del metano en agua.

El valor obtenido de ΔG para la solvatación del metano en agua fue de $-9.20 \text{ kJ/mol} \pm 0.09$ (-2.19 kcal/mol), el valor reportado es de -9.13 kJ/mol por lo que el valor aquí obtenido se considera aceptable.

8.2 Energía libre de solvatación de los compuestos flavonoides.

La Tabla 3 muestra los valores de energía libre de Gibbs obtenidos en las simulaciones realizadas, para cada flavonoide, tanto en agua como en *n*-octanol se realizaron las simulaciones por duplicado.

Tabla 3. Resultados obtenidos de las energías libres de solvatación y coeficientes de partición.

Flavonoide	Eriodictiol		Dihydrofisetina		Mosloflavona	
Estructura						
Peso molecular	288.25		288.25		298.29	
Docking molecular	75/100		100/100		100/100	
<i>mLogP</i>	1.63		0.80		3.27	
<i>LogP</i> experimental	2.27 ± 0.02		-----		-----	
Dinámica Molec.	1	2	1	2	1	2
$\Delta G_{\text{agua}} \text{ (kJ/mol)}$	98.35	99.98	26.12	26.68	42.31	40.10
$\Delta G_{\text{octanol}} \text{ (kJ/mol)}$	72.18	74.65	63.84	63.84	82.59	80.20
<i>LogP</i> (DM)	4.41	4.18	-6.35	-6.26	-6.78	-6.75

De acuerdo a los datos mostrados en la Tabla 3, se observa que los valores de la energía libre de solvatación en agua de dos flavonoides (dihydrofisetina y mosloflavona) son muy bajos comparados con los valores obtenidos para el eriodictiol y por ende los valores obtenidos en el coeficiente de partición son muy bajos.

De acuerdo con los antecedentes mostrados en la sección 3.3, el valor experimental reportado del coeficiente de partición del eriodictiol fue de 2.27 ± 0.0217 , sin embargo, el valor obtenido en este estudio fue de $\log P = 4.41$, para el caso de los otros flavonoides se obtuvieron valores negativos de $\log P$. De acuerdo a esto se considera que los valores aquí obtenidos, se deben, probablemente a dos posibles causas que no se pueden controlar de entrada; una es pensar que los parámetros del potencial para los flavonoides dihydrofisetina y mosloflavona, no están representados de la mejor manera, la otra causa es que el sistema no está alcanzando aún el equilibrio termodinámico, por lo que sería necesario correr más tiempo la dinámica, y monitorear las propiedades, para esperar que el sistema tienda al equilibrio.

Debido a que los valores de la constante de partición obtenidos para dos de tres flavonoides fueron negativos, se contempló el estudio de otros factores, tales como la solvatación de estos flavonoides con valores bajos de energía libre, de igual forma se calcularon las gráficas de función de distribución radial, radio de giro, perfil de densidad y distancias mínimas.

Un factor que muy probablemente influya en los valores de la constante de partición es la polaridad de la molécula, la acidez de los protones alifáticos y aromáticos, así como la capacidad de formación de puentes de hidrógeno.

8.3 Propiedades obtenidas

8.3.1 Radio de giro

Permite medir la flexibilidad de los extremos de una molécula con respecto a su centro de masa, a lo largo del tiempo. El radio de giro indica el promedio sobre todas las conformaciones posibles de la molécula en el solvente, las unidades están dadas en nanómetros y se grafican con respecto al tiempo de simulación.

- Eriodictiol en agua y en *n*-octanol

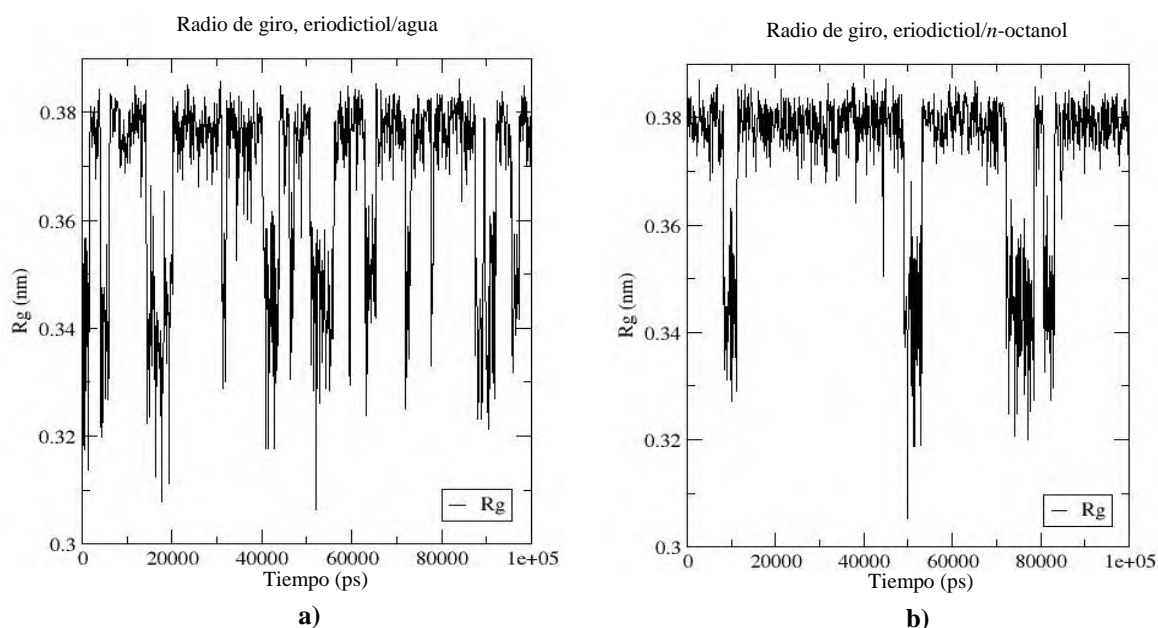


Figura 18. Gráfica del radio de giro obtenida para el flavonoide eriodictiol en a) agua y b) *n*-octanol, con respecto al tiempo de simulación en ps (picosegundos).

De acuerdo a las gráficas obtenidas del radio de giro para la molécula del flavonoide eriodictiol, se observa que la variación de la flexibilidad de los extremos es de aproximadamente 0.2 \AA , para ciertos periodos de tiempo. De acuerdo a estos datos, se piensa que la molécula tiene estados conformacionales más rígidos o compactos, pero no duran mucho tiempo y regresan a su estado relajado o de mayor promedio. La distancia promedio de la molécula se encuentra alrededor de 0.36 nm , sin embargo, el mismo flavonoide en presencia de *n*-octanol, pasa más tiempo en su estado relajado o de mayor promedio y esporádicamente se compacta o disminuye su flexibilidad en periodos muy cortos de tiempo, menos frecuentes en comparación con el agua.

- **Dihydrofisetina en agua y en *n*-octanol**

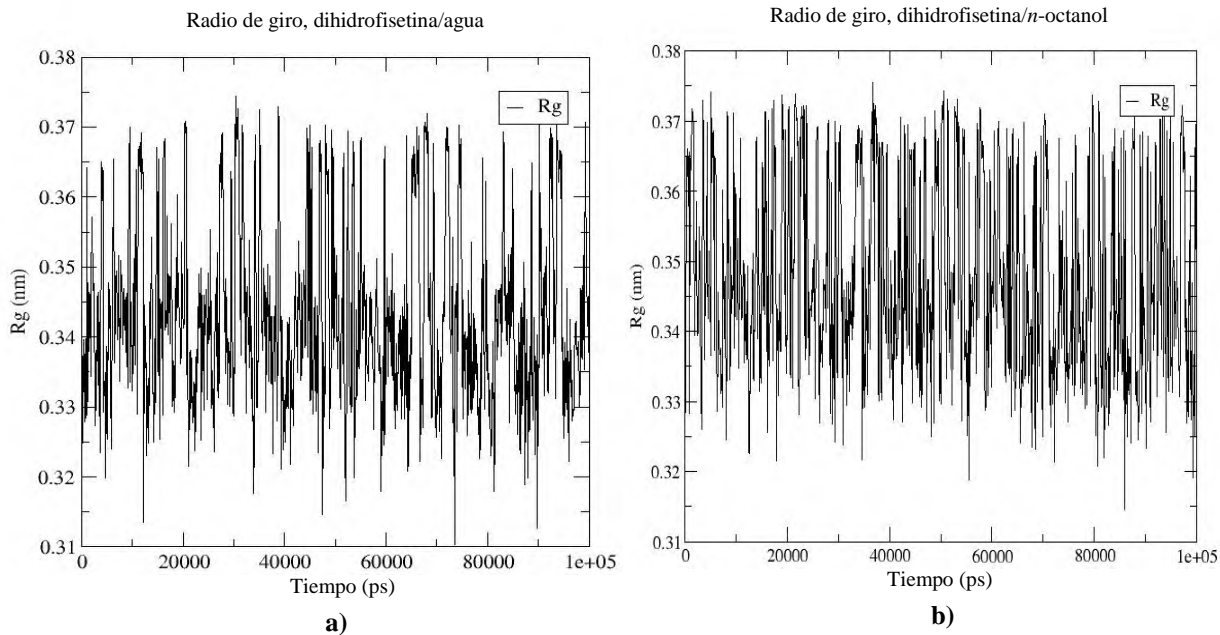


Figura 19. Gráfica del radio de giro obtenida para el flavonoide dihydrofisetina en a) agua y b) *n*-octanol, con respecto al tiempo de simulación en ps (picosegundos).

El radio de giro en la dihydrofisetina en agua tuvo un comportamiento promedio de alrededor de 0.345 nm (Figura 19 a)), de acuerdo a la gráfica mostrada, se observa que, a la distancia antes mencionada, todas las configuraciones posibles son igualmente probables, por lo que no se tiene una estructura rígida, si no, una estructura con flexibilidad restringida a lo largo de todo el tiempo de la simulación.

En el sistema dihydrofisetina en *n*-octanol, el valor promedio del radio de giro se encuentra alrededor de 0.34 nm (Figura 19 b)).

- **Mosloflavona en agua y en *n*-octanol**

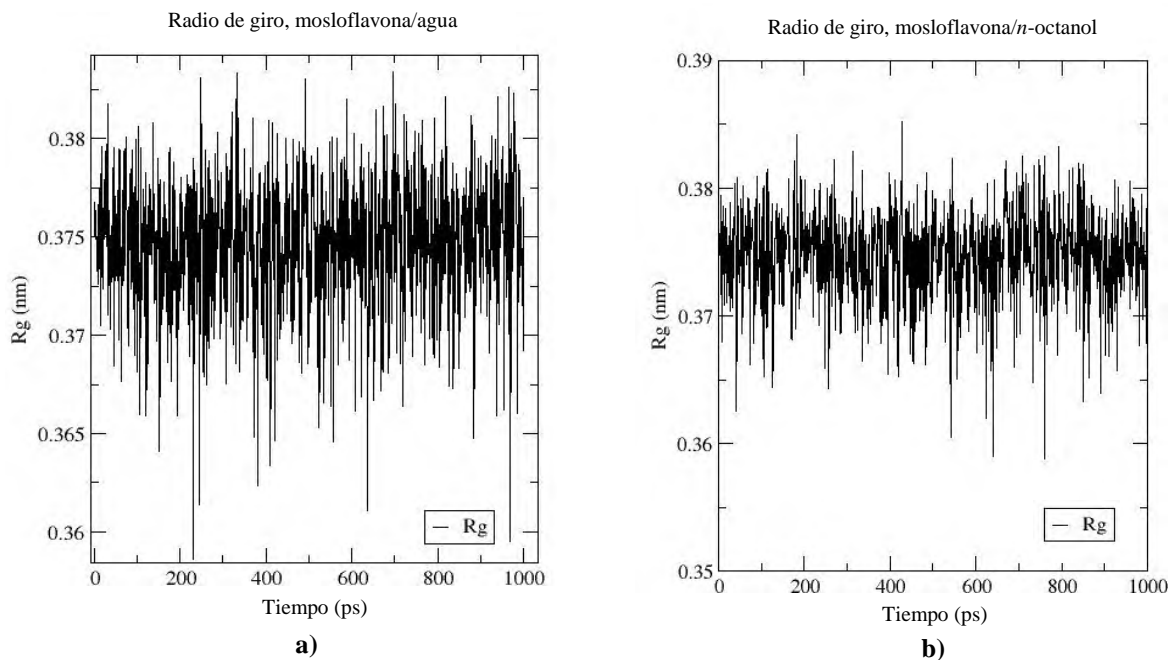


Figura 20. Gráfica del radio de giro obtenida para el flavonoide mosloflavona en, a) agua y b) *n*-octanol, con respecto al tiempo de simulación en ps (picosegundos).

La Figura 20 a), muestra el radio de giro para la mosloflavona en agua, como se puede notar hay una pequeña variación de aproximadamente 0.01nm entre las diferentes configuraciones en la molécula. En este caso, la molécula de mosloflavona no presenta una preferencia entre sus estados extendido y contraído, si no por el contrario y de acuerdo a la gráfica todas sus configuraciones son igualmente probables y la distancia promedio de los átomos extremos en la molécula con relación al centro de masas, se encuentra alrededor de los 0.375 nm.

En el inciso b) de la Figura 20, cuando el flavonoide fue solvatado en la fase orgánica, tampoco tuvo preferencias sobre uno de sus estados, si no que, de acuerdo a la gráfica todas son configuraciones son del mismo modo probables, este valor promedio se encuentra alrededor de 0.375 nm, igual o similar a la simulación en agua.

8.3.2 Perfil de densidad

Tal como se mencionó en el apartado de la metodología la solvatación de los flavonoides se realizó a dilución infinita y por esta razón no aparece la densidad experimental de ninguno de ellos en los perfiles de densidad obtenidos.

- **Eriodictiol, dihidroflisetina y mosloflavona en agua**

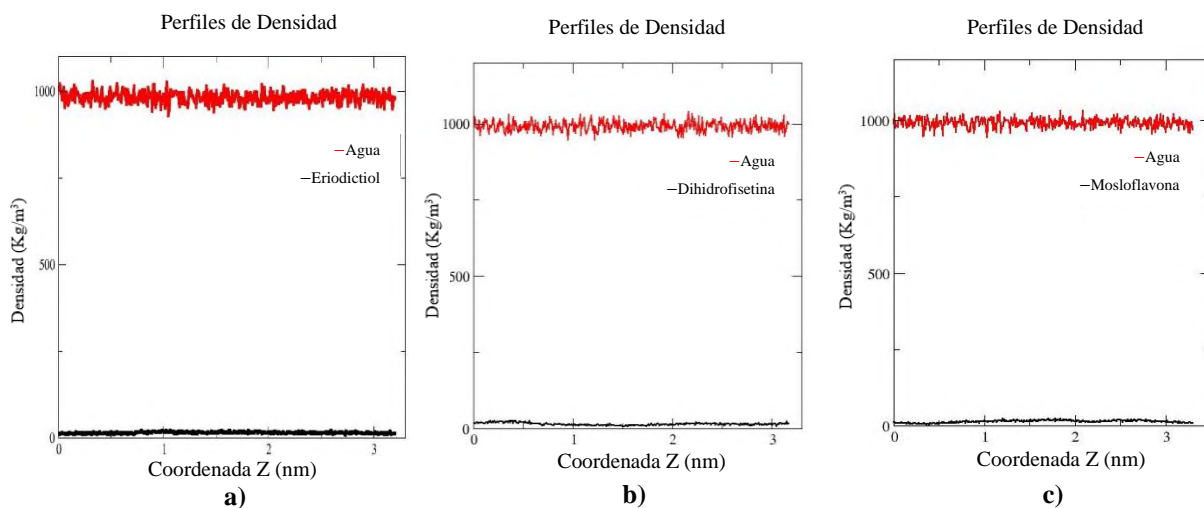


Figura 21. Perfiles de densidad en unidades de kg/m^3 de los flavonoides; a) eriodictiol, b) dihidroflisetina y c) mosloflavona en agua.

En la Figura 21, se muestran los perfiles de densidad obtenidos en la solvatación de los tres flavonoides en agua, de acuerdo a las gráficas de la misma figura los valores de la densidad del agua se encuentran alrededor de 994 kg/m^3 , a las condiciones termodinámica usadas en la dinámica molecular ($T = 35 \text{ }^\circ\text{C}$, $P = 1 \text{ bar}$), este valor coincide con el valor reportado de la densidad del agua a estas condiciones, 994.08 kg/m^3 ,⁶⁶ esto permitió continuar con la simulación y aseguró que se estaba simulando de manera adecuada el modelo de agua.

- Eriodictiol, dihidroflisetina y mosloflavona en *n*-octanol.

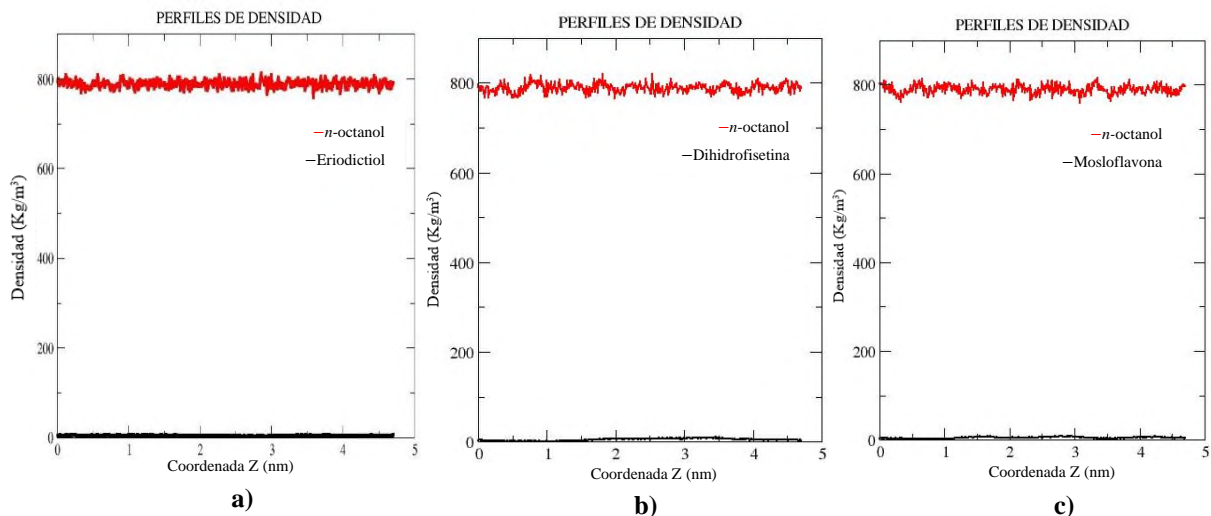


Figura 22. Perfiles de densidad en unidades de kg/m^3 de los flavonoides; a) eriodictiol, b) dihidroflisetina y c) mosloflavona en *n*-octanol.

En la Figura 22 se muestran los perfiles de densidad para la solvatación de los flavonoides en *n*-octanol, la densidad en la simulación promedio en cada uno de los sistemas fue de 0.787 g/cm^3 considerando $T = 35 \text{ }^\circ\text{C}$, $P = 1 \text{ bar}$, comparada con la densidad reportada de 0.830 g/cm^3 , (20°C). Se considera que el error obtenido entre estos dos valores, se debe a la diferencia en las condiciones de temperatura, por lo que se procedió a calcular la energía libre de solvatación en dilución infinita.

8.3.3 Función de distribución radial (FDR)

- Eriodictiol

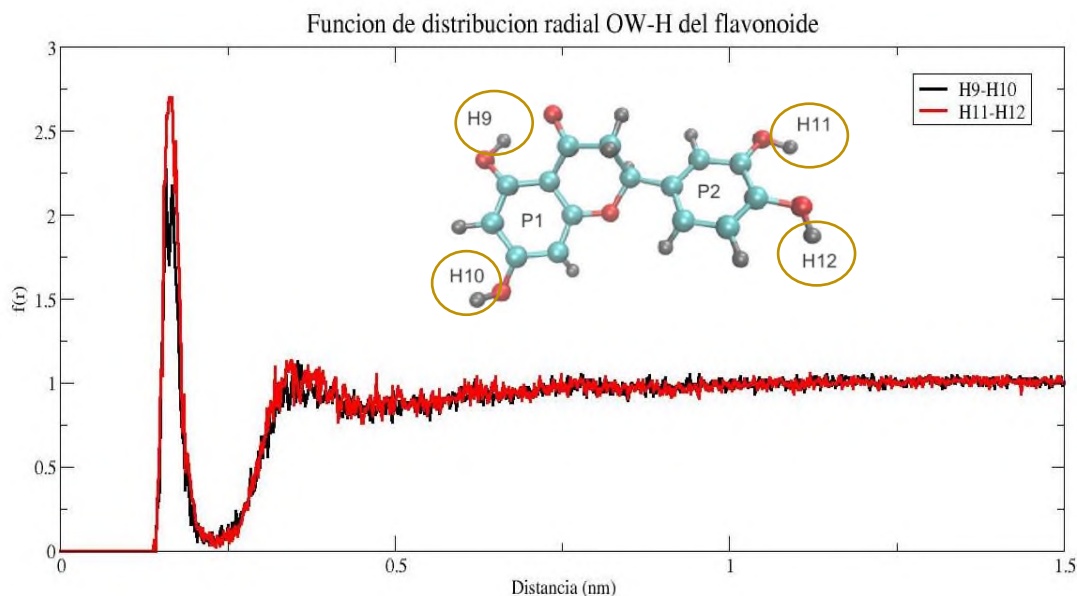


Figura 23. Gráfica de la función de distribución radial (FDR) del oxígeno del agua con los hidrógenos 9, 10, 11 y 12 del flavonoide eriodictiol.

La Figura 23, muestra la comparación de la función de distribución radial FDR del oxígeno del agua con los hidrógenos 9, 10, 11, 12 del flavonoide eriodictiol, de acuerdo a la gráfica el pico más alto corresponde a la interacción con los hidrógenos 11 y 12 de eriodictiol, eso significa que los hidrógenos 9 y 10 no tienen el mismo carácter químico que los hidrógenos 11 y 12, por lo tanto, no se solvatan de la misma manera por las moléculas de agua.

Gráficamente se observa que aproximadamente a 1.4 ángstroms, se encuentra la distancia promedio donde se localiza la primera capa de solvatación.

Para verificar la interacción de los hidrógenos 9,10 y 11,12 del flavonoide con el oxígeno del *n*-octanol se obtuvo la función de distribución radial, y se graficó una comparación de la interacción de estos hidrógenos con *n*-octanol y con agua, Figura 23 y 24.

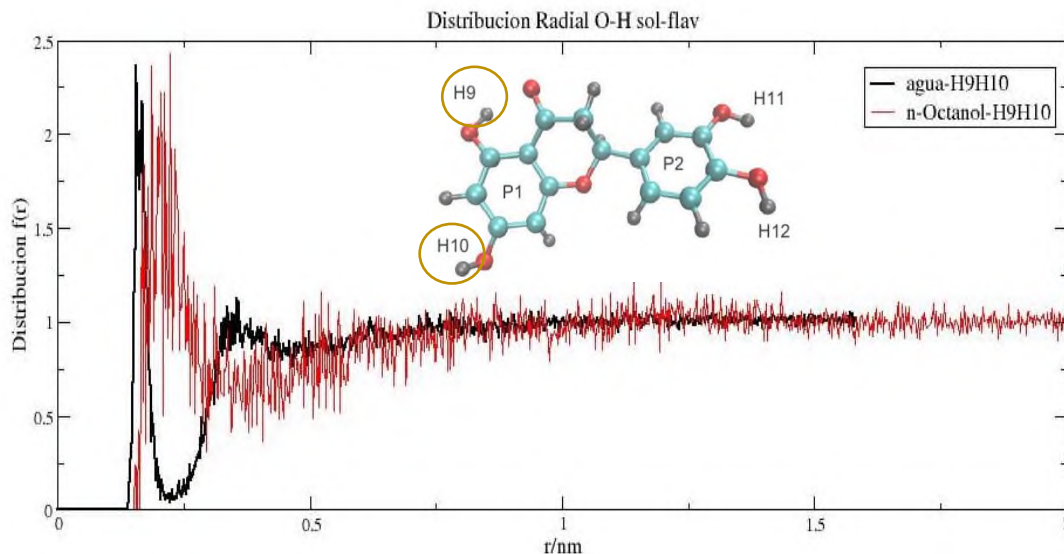


Figura 24. Gráfica comparativa de la función distribución radial (FDR) del oxígeno del agua con los hidrógenos 9 y 10 del Eriodictiol y del oxígeno del *n*-octanol con los hidrógenos 9 y 10 del mismo flavonoide.

De acuerdo a la gráfica mostrada en la Figura 24, se puede observar que la FDR para el agua tiene un pico más definido que para el *n*-octanol, esto se debe a que la cantidad de oxígenos en agua es mayor que en octanol y en promedio por esta razón se ve más ruido en la gráfica del *n*-octanol.

De acuerdo a esto, se puede distinguir que el oxígeno del agua está más cerca de los hidrógenos del eriodictiol, sin embargo, el oxígeno del *n*-octanol se encuentra más alejado de los hidrógenos marcados en la molécula. Esto se justifica observando la diferencia de tamaño entre los disolventes, el oxígeno en el *n*-octanol está más impedido estéricamente por lo que le resulta más difícil acercarse a los hidrógenos 9 y 10 del eriodictiol.

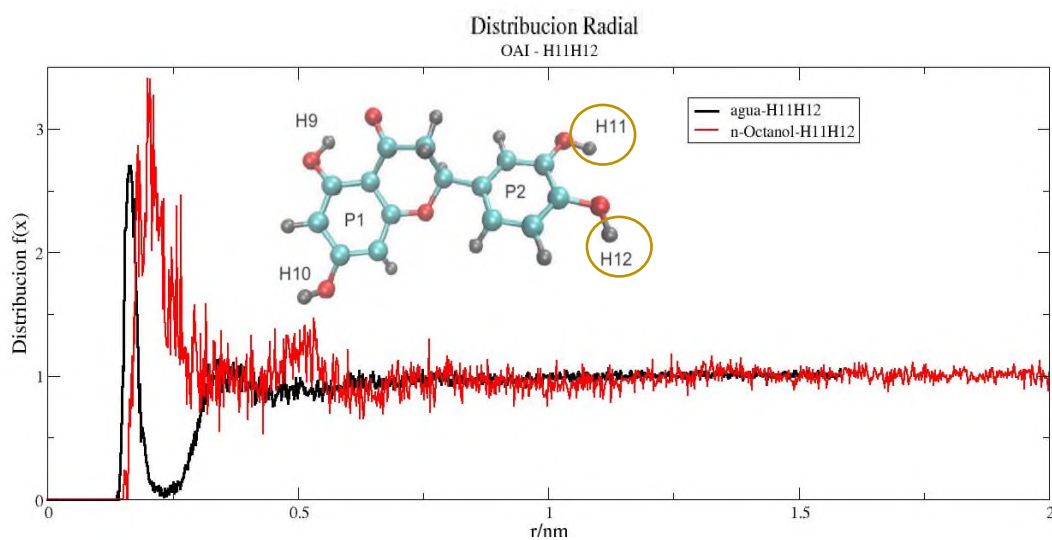


Figura 25. Gráfica comparativa de la función distribución radial (FDR) del oxígeno del agua con los hidrógenos 11 y 12 del eriodictiol y del oxígeno del *n*-octanol con los hidrógenos 11 y 12 del mismo flavonoide

En la Figura 25 se muestra la FDR, de ambos disolventes, de acuerdo a esto se puede ver la misma tendencia de la Figura 24, los oxígenos del agua se encuentran más cerca del eriodictiol que los oxígenos del *n*-octanol, con respecto a los hidrógenos 11 y 12 de la molécula flavonoide. Cabe resaltar que se hizo esta distinción de hidrógenos para mostrar la asimetría en la molécula y ver la solvatación del flavonoide.

- **Mosloflavona**

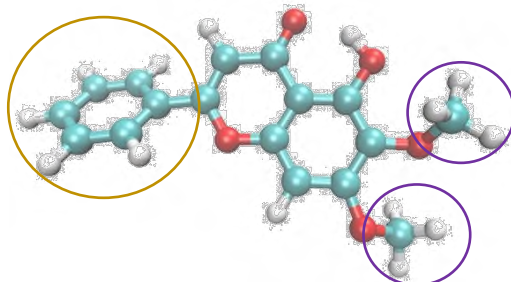


Figura 26. Hidrógenos de la estructura química de la mosloflavona usados en el estudio de la función de distribución radial, el círculo de la izquierda indica los hidrógenos del anillo bencílico B de la estructura, mientras que los círculos morados de la derecha indican los hidrógenos del grupo metoxi.

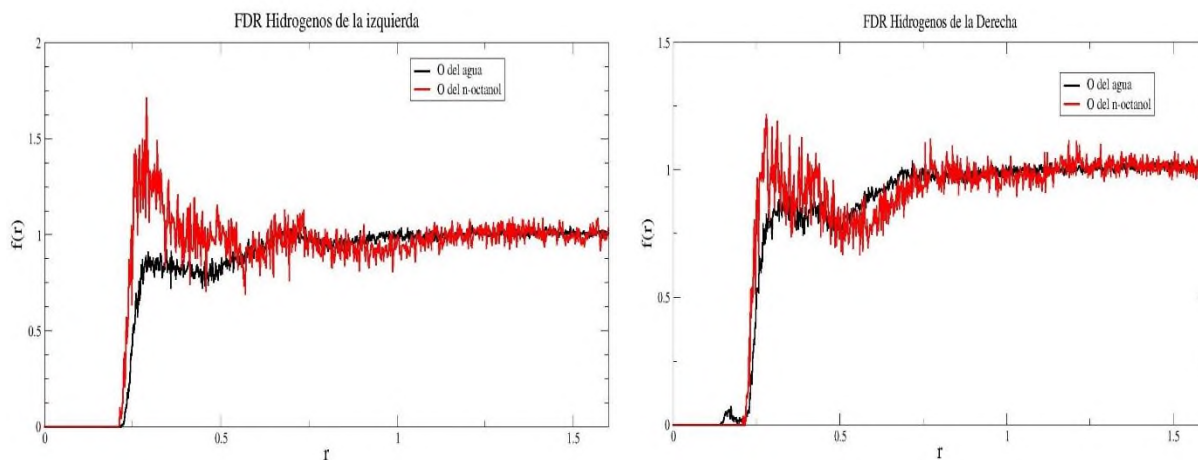
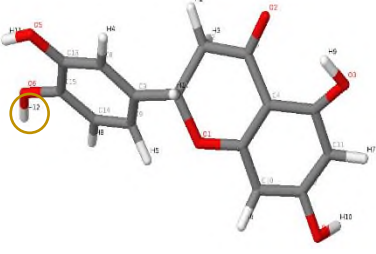
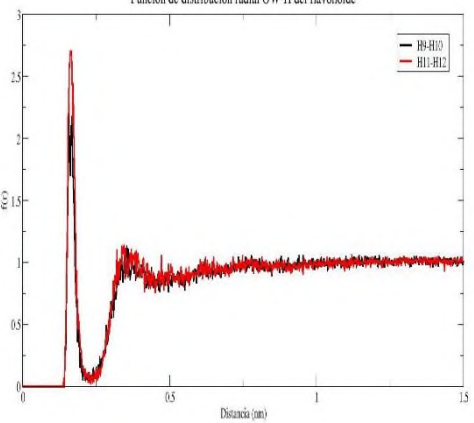
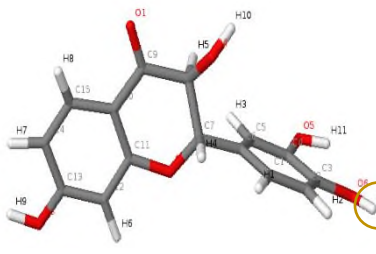
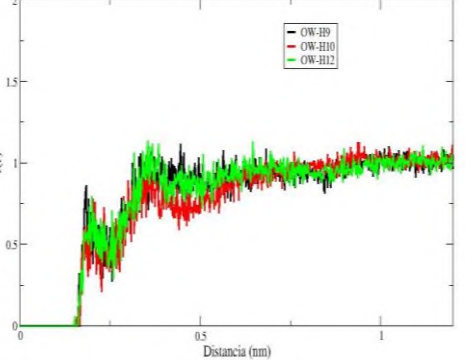

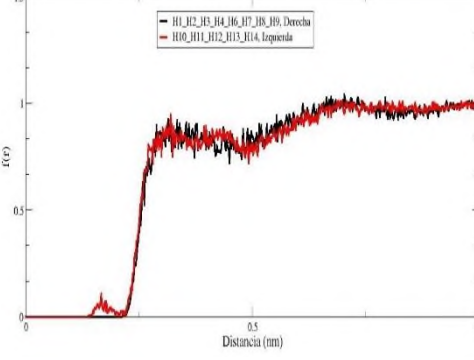


Figura 27. Función de distribución radial de los hidrógenos mencionados en la Figura 26, en octanol y agua.

De acuerdo a las gráficas de la Figura 27, se puede notar que se forma un pico de mayor altura en ambos lados de la molécula (línea roja), (ver la figura 26 para mayor explicación) el lado izquierdo contiene los hidrógenos del anillo bencílico y el lado derecho de la molécula contiene a los hidrógenos del grupo metoxi. El comportamiento en la gráfica de FDR se debe a una interacción más favorable del flavonoide con el *n*-octanol por su afinidad a la parte hidrofóbica.

Tabla 4. Comparación de la FDR entre los tres flavonoides.

Flavonoide	Estructura	FDR
<p>Eriodictiol</p>		<p>Funcion de distribucion radial OW-H del flavonoide</p> 
<p>Dihidrofisetina</p>		<p>FDR Agua-Dihidrofisetina</p> 
<p>Mosloflavona</p>		<p>FDR para mosloflavona</p> 

En la Tabla 4, se presenta la comparación de la función de distribución radial obtenida para cada uno de los flavonoides aquí estudiados.

De las gráficas mostradas en dicha tabla, se observa que, la mejor representación de la solvatación del flavonoide, es la FDR del eriodictiol, es decir, este se rodea por moléculas de agua y por lo tanto representa a un líquido homogéneo, esta gráfica es la forma clásica de como se ve el factor de estructura para un líquido (Figura 9).

Sin embargo, en la gráfica de FDR de la dihidrofisetina se observa ruido de fondo y se estructuró un pico alrededor de 0.2 nm como en el caso del eriodictiol, sin embargo, le falta una mayor altura. Por lo que se considera que, hace falta correr más la dinámica molecular para la dihidrofisetina, finalmente de acuerdo a la gráfica, el sistema de la mosloflavona se solvata muy lento y debido a los tiempos de planeación no es posible correr más tiempo la simulación para esperar mejores resultados.

8.3.4 Distancia mínima.

Otro factor calculado fue la distancia mínima durante la dinámica, entre el oxígeno del agua y el hidrógeno 12 de cada uno de los tres flavonoides, en la Tabla 4, columna 2 de las estructuras, se encuentra marcado con un círculo amarillo este hidrógeno en cada una de las moléculas. El resultado obtenido de este estudio se muestra en la Figura 28.

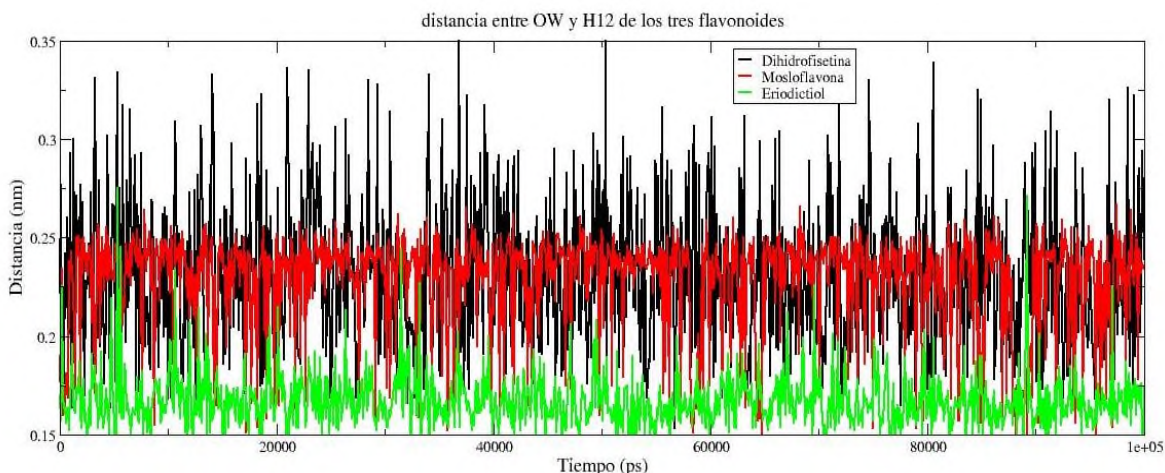


Figura 28. Distancia mínima entre el hidrógeno 12 de cada flavonoide con el oxígeno del agua.

De acuerdo a esta Figura 28 , la menor distancia la tuvo la molécula de eriodictiol, con un valor de 1.7 Å (línea verde), mientras que para la mosloflavona (línea roja) y dihidrofisetina (línea negra) las distancias se encuentran alrededor de un promedio entre 2.3 y 2.4 Å. Las fluctuaciones de las distancias entre estos dos últimos flavonoides son mayores en comparación con el eriodictiol, esto se complementa con la información de la FDR mencionado anteriormente.

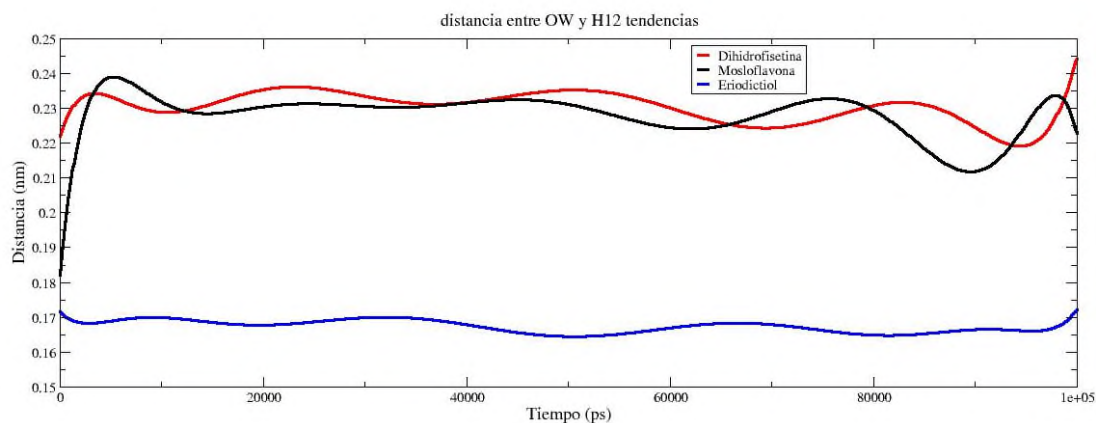


Figura 29. Línea de tendencia de la distancia mínima entre el hidrógeno 12 de cada flavonoide con el oxígeno del agua.

Para tener una mejor perspectiva acerca de la diferencia en las distancias mínimas, se calcularon las líneas de tendencia para cada flavonoide, ajustando un polinomio de décimo orden usando el software XMGRACE, en las distancias de la Figura 28, de tal forma que la diferencia de distancia entre el eriodictiol y los otros dos flavonoides es de 0.6 Å.

9. Conclusión

Se obtuvo el valor de la energía libre de solvatación de la molécula de metano en agua, siendo el valor obtenido muy aproximado al valor reportado, por lo que se considera que particularmente en este caso el campo de fuerza, los parámetros y los archivos de entrada usados en la simulación fueron capaz de describir las interacciones moleculares entre el metano y el agua, lo que permitió calcular la energía libre de solvatación.

Se obtuvieron los valores de las energías libres de solvatación para cada una de las moléculas flavonoides en agua, sin embargo, los valores entre las energías libres de los flavonoides dihidrofisetina y mosloflavona fueron muy distintos a el valor obtenido en la molécula de eriodictiol, de acuerdo a las propiedades analizadas y las gráficas de FDR, se concluye que uno de los factores que influye en el resultado consiste en el tiempo de simulación y el uso adecuado de los campos de fuerza.

Debido al consumo en el tiempo de simulación, no se realizaron más pruebas en los factores antes mencionados, para mejorar los valores, por lo que se concluye que nuestra hipótesis se cumplió parcialmente.

De forma similar al anterior, también se logró obtener los valores de energía libre de solvatación de los tres compuestos en *n*-octanol.

Los valores de los coeficientes de partición se obtuvieron usando los valores de las energías libres de solvatación en ambas fases, de acuerdo a la literatura y a las propiedades obtenidas.

El coeficiente de partición se puede ver afectado por diversos factores, entre el que destacan “la naturaleza química del producto”, es decir, la polaridad de los grupos funcionales que las moléculas presentan determina su carácter lipofílico o hidrofóbico.

De acuerdo a las estructuras químicas de los tres flavonoides, tanto el eriodictiol como la dihidrofisetina poseen en su estructura cuatro grupos hidroxilos, mientras que la mosloflavona pose un solo grupo hidroxilo y dos grupos metoxi, de acuerdo a estas estructuras, se considera que los tres flavonoides tienen baja polaridad, sin embargo, solo la mosloflavona y la dihidrofisetina tienen valores negativos del coeficiente de partición, lo que indica que ambos compuestos tienen mayor afinidad por la fase acuosa (agua) que por la fase orgánica, por lo que

se podría decir que ambos flavonoides son hidrófilos de acuerdo a los resultados obtenidos, mientras que el eriodictiol al tener un valor más positivo se podría considerar lipofílico, es decir, que tiene mayor afinidad por la fase orgánica, lo que tiene sentido debido a la polaridad de la molécula.

10. Perspectivas

1. Calcular nuevamente el valor de las energías libres de solvatación y las propiedades de los flavonoides dihidrofisetina y mosloflavona, aumentando los tiempos de simulación de la solvatación de los flavonoides en agua y monitorear las propiedades termodinámicas, para verificar la hidratación de tal forma que permita obtener mejores valores en el cálculo de la energía libre de solvatación.
2. Calcular las energías libres de solvatación usando un campo de fuerza distinto para la simulación.
3. Usar un modelo de grano grueso como la dinámica de partícula disipativa (DPD) para el estudio de las propiedades de estos flavonoides.

11. Anexos

11.1. Archivo *topol.top*, topología para la solvatación de metano en agua.

```
; Topology for methane in TIP3P
#include "oplsaa.ff/forcefield.itp"

[ moleculetype ]
; Name                nrexcl
Methane                3

[ atoms ]
; nr      type  resnr residue  atom  cgnr   charge      mass  typeB   chargeB  massB
; 1      opls_138  1  ALAB   CB    1    0.000      12.011
; 2      opls_140  1  ALAB   HB1   2    0.000      1.008
; 3      opls_140  1  ALAB   HB2   3    0.000      1.008
; 4      opls_140  1  ALAB   HB3   4    0.000      1.008
; 5      opls_140  1  ALAB   HB4   5    0.000      1.008

[ bonds ]
; ai  aj  funct          c0          c1          c2          c3
; 1  2  1
; 1  3  1
; 1  4  1
; 1  5  1

[ angles ]
; ai  aj  ak  funct          c0          c1          c2          c3
; 2  1  3  1
; 2  1  4  1
; 2  1  5  1
; 3  1  4  1
; 3  1  5  1
; 4  1  5  1

; water topology
#include "oplsaa.ff/tip3p.itp"

[ system ]
; Name
Methane in water

[ molecules ]
; Compound          #mols
Methane              1
SOL                  596
```

11.2 Script *job.sh* usado en la ejecución de los archivos para la obtención de la energía libre de solvatación.

```
#!/bin/bash

# Set some environment variables
FREE_ENERGY="pwd"
echo "Free energy home directory set to $FREE_ENERGY"
MDP=$FREE_ENERGY/MDP
echo ".mdp files are stored in $MDP"

# Change to the location of your GROMACS-2018 installation
GMX=/usr/local/gromacs/bin

for (( i=0; i<21; i++ ))
do
  LAMBDA=$i

  # A new directory will be created for each value of lambda and
  # at each step in the workflow for maximum organization.

  mkdir Lambda_$LAMBDA
  cd Lambda_$LAMBDA

  #####
  # ENERGY MINIMIZATION STEEP #
  #####
  echo "Starting minimization for lambda = $LAMBDA..."

  mkdir EM
  cd EM

  # Iterative calls to grompp and mdrun to run the simulations

  $GMX/gmx grompp -f $MDP/em_steep_$LAMBDA.mdp -c $FREE_ENERGY/methane_water.gro -p $FREE_ENERGY/topol.top -o min$LAMBDA.tpr

  $GMX/gmx mdrun -deffnm min$LAMBDA

  sleep 10

  #####
  # NVT EQUILIBRATION #
  #####
  echo "Starting constant volume equilibration..."

  cd ../
  mkdir NVT
  cd NVT

  $GMX/gmx grompp -f $MDP/nvt_$LAMBDA.mdp -c ../EM/min$LAMBDA.gro -p $FREE_ENERGY/topol.top -o nvt$LAMBDA.tpr

  $GMX/gmx mdrun -deffnm nvt$LAMBDA

  echo "Constant volume equilibration complete."

  sleep 10

  #####
  # NPT EQUILIBRATION #
  #####
  echo "Starting constant pressure equilibration..."

  cd ../
  mkdir NPT
  cd NPT

  $GMX/gmx grompp -f $MDP/npt_$LAMBDA.mdp -c ../NVT/nvt$LAMBDA.gro -p $FREE_ENERGY/topol.top -t ../NVT/nvt$LAMBDA.cpt -o npt$LAMBDA.tpr

  $GMX/gmx mdrun -deffnm npt$LAMBDA

  echo "Constant pressure equilibration complete."

  sleep 10

  #####
  # PRODUCTION MD #
  #####
  echo "Starting production MD simulation..."

  cd ../
  mkdir Production_MD
  cd Production_MD

  $GMX/gmx grompp -f $MDP/md_$LAMBDA.mdp -c ../NPT/npt$LAMBDA.gro -p $FREE_ENERGY/topol.top -t ../NPT/npt$LAMBDA.cpt -o md$LAMBDA.tpr

  $GMX/gmx mdrun -deffnm md$LAMBDA

  echo "Production MD complete."

  # End
  echo "Ending. Job completed for lambda = $LAMBDA"

  cd $FREE_ENERGY
done

exit;
```

11.3 Comando usados en el cálculo de información de internet

```
gmx gangle -f md20.trr -s md20.tpr -n index.ndx -oav
```

```
gmx angle -f md20.trr
```

```
gmx make_ndx -f md20.gro -n index.ndx
```

```
gmx mk_angndx -s md20.tpr
```

```
gmx gangle -f md20.trr -s md20.tpr -n index_rdf.ndx -oav
```

Para obtener el ángulo se ejecutó el comando:

```
gmx gangle -f md20.trr -s md20.tpr -n angle.ndx -g1 dihedral -oav
```

```
gmx gangle -f md20.trr -s md20.tpr -n diedro.ndx -g1 dihedral -oav
```

Para centra la molécula en la película sin condiciones periódicas se ejecutó los siguientes comandos:

```
gmx trjconv -s md20.tpr -f * md20.trr -pbc nojump -o trajnoj.trr
```

```
gmx trjconv -f trajnoj.trr -s md20.tpr -pbc mol -ur compact -center  
-o movie_center.pdb
```

Para calcular el ángulo entre planos:

```
0 System          : 3264 atoms  
1 Other           :   33 atoms  
2 1CUE           :   33 atoms  
3 Water          : 3231 atoms  
4 SOL            : 3231 atoms  
5 non-Water      :   33 atoms
```

```
nr : group      '!': not 'name' nr name 'splitch' nr Enter: list groups  
'a': atom      '&': and 'del' nr      'splitres' nr 'l': list residues  
't': atom type '|': or 'keep' nr      'splitat' nr      'h': help  
'r': residue   'res' nr      'chain' char  
"name": group  'case': case sensitive      'q': save and quit  
'ri': residue index
```

```
> a 18 & a 17 & a 32
```

```
gmx gangle -f md20.trr -s md20.tpr -n indice.ndx -g1 plane1 -g2 plane2  
-group1 PlanoBCD -group2 PlanoHCD
```

11.4 Los resultados parciales de esta tesis, fueron presentados en la sesión de poster del “12th Meeting on Molecular Simulation: From simple fluids to chemical reaction”, el 9 de diciembre de 2022.

12th Meeting on Molecular Simulations | *From simple fluids to chemical reactions*

December 12th, 2022

The Organizing Committee of the **12th Meeting on Molecular Simulations: *from simple fluids to chemical reactions*** hereby state that:

Martha Ferrer Guadalupe

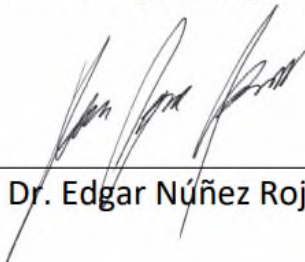
presented, in the poster session, the work:

“Theoretical calculation of the n-octanol/water partition constant of flavonoid compounds with molecular dynamics”

The event was held at the Hotel NH, Palma 42, in Mexico City, from 8th to 10th December 2022.

We are grateful for your relevant participation that significantly contributed to the success of our event.

On behalf of Organizing Committee:



Dr. Edgar Núñez Rojas



JCTC



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



12. Referencias

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17-48.
2. Fodde, R. (2002). The APC gene in colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 38(7), 867-871.
3. Myant, K., & Sansom, O. J. (2014). Wnt signaling and colorectal cancer. *Wnt signaling in development and disease: molecular mechanisms and biological functions*, (1st ed), cap 27, 357-365. John Wiley & Sons
4. Steck, S. E., & Murphy, E. A. (2020). Dietary patterns and cancer risk. *Nature Reviews Cancer*, 20(2), 125-138.
5. Marais, J. P., Deavours, B., Dixon, R. A., & Ferreira, D. (2006). The stereochemistry of flavonoids. *The science of flavonoids*, (1st ed), cap 1, 1-46. Erich Grotewold
6. Ramos, S. (2008). Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signalling pathways. *Molecular Nutrition and Food Research*, 52(5), 507-526.
7. Sangster, J. (1989). Octanol-water partition coefficients of simple organic compounds. *Journal of Physical and Chemical*, 18(3), 1111-1229.
8. Bhatnagar, N., Kamath, G., Chelst, I., & Potoff, J. J. (2012). Direct calculation of 1-octanol–water partition coefficients from adaptive biasing force molecular dynamics simulations. *Journal of Chemical Physics*, 137(1), 014502.
9. Martínez, F., Tello, M., & Gómez, A. (2000). Solventes orgánicos como sistemas de reparto en modelación QSAR. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 29(1), 19-20.
10. Van Gunsteren, W. F., & Berendsen, H. J. (1990). Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angewandte Chemie International*, 29(9), 992-1023.

-
11. Espinosa, L. P. C. (2009). Dinámica molecular como técnica de simulación. *Habitus: Semilleros de investigación*, (1), 29-32.
 12. Borhani, D. W., & Shaw, D. E. (2012). The future of molecular dynamics simulations in drug discovery. *Journal of Computeraided Molecular Design*, 26, 15-26.
 13. Case, D. A. (1988). Dynamical simulation of rate constants in protein-ligand interactions. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 52(1), 39-70.
 14. Karplus, M., & McCammon, J. A. (2002). Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature Structural Biology*, 9(9), 646-652.
 15. Ramírez Silva, L. H., & Vilchis Landeros, M. M. (2021). Aplicaciones de simulaciones de dinámica molecular en proteínas. *Mensajero Bioquímico*, 45(2021), 121-133.
 16. Sainz Ubide, C. (2016). Estudio microscópico de transiciones de fase en el fluido de esferas duras por simulación molecular, (Tesis de Ingeniería en Tecnología). Universidad Politécnica de Madrid. Madrid, España. 17-27
 17. Pérez, J. D. A. (2014). Métodos de simulación molecular: una revisión de las herramientas más actuales. *Ingeniería*, 24(2), 117-127.
 18. Singh, S., Chopra, M., de Pablo, J. (2012). Density of States Based Molecular Simulations. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 3(1), 364-394
 19. Chipot, C. (2007). Métodos numéricos en dinámica molecular. *Centre National de la Recherche Scientific*, 54(1), 1-26.
 20. Cruz Valcárcel, C. (2005). Simulación mediante métodos híbridos clásico-cuánticos de la relajación vibracional de moléculas en disolución, (Tesis de Doctorado en Química). Universidad de Murcia. 9-45.
 21. Verlet, L. (1967). Computer "experiments" on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. *Physical Review*, 159(1), 98.

-
22. Allen, M. P., & Tildesley, D. J. (2017). *Computer simulation of liquids*. (2nd ed), cap 3, 95-120. Oxford University Press.
23. Prieto-Martínez, F. D., & Medina-Franco, J. L. (2019). Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21(2), 124-134.
24. Prieto de los Monteros, A. (2023). *Desarrollo de Potenciales de Interacción Refinados para Simulaciones de Bicapas de POPC*, (Tesis de Licenciado en Química). Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca Morelos, México. 11-20.
25. Mendoza, F. (2010). *Interacciones moleculares y propiedades interfaciales de hidrocarburos y agua*, (Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas). Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, DF, México. 25-31.
26. Gomez Alvarez, P. (2012). *Influencia de la asociación molecular en las derivadas segundas del potencial termodinámico*, (Tesis de Doctorado en Física Aplicada). Universidad de Vigo, Ourense, España. 23-61.
27. González, E. L. D. P., Rámirez, A. E. G., & Ocotero, V. M. (2015). La importancia de las interacciones intermoleculares en el estudio de la biología. de apoyo para comprender mejor la Química, (Lecturas para comprender la Química). Facultad de Ciencias, UNAM. 41-52.
28. Campos S. C. A. (2014). *Adsorción física de moléculas diatómicas*, (Tesis de Licenciado en Física). Universidad Autónoma del Estado de México. 12-16.
29. Axilrod, B. M., & Teller, E. (1943). Interaction of the van der Waals type between three atoms. *The Journal of Chemical Physics*, 11(6), 299-300.
30. Aldaco Castañeda, J. A., & Hinojosa Rivera, M. (2013). La Dinámica Molecular como herramienta para el análisis de la física de la fractura frágil. *Ingenierías*, 16(58), 9-18.
31. Vallejo, D. (2005). *Interacciones eléctricas en macromoléculas de interés biológico* (Tesis de Doctorado). Universidad Nacional de La Plata. 19-40.

-
32. Williams, L.D. (2021). Molecular interactions and the behaviors of biological macromolecules. Chemistry and Biochemistry, Georgia Tech.
33. Sarmiento, G. N. I. (2021). Simulación y caracterización mediante dinámica molecular de micelas de dodecil sulfato de sodio en agua, (Tesis de Licenciado en Física). Universidad de Sonora. 26-46
34. Pronk, S., Páll, S., Schulz, R., Larsson, P., Bjelkmar, P., Apostolov, R., & Lindahl, E. (2013). GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open-source molecular simulation toolkit. *Bioinformatics*, 29(7), 845-854.
35. The united-atom force fields model - Molecular Workbench: <http://mw.concord.org/modeler1.3/mirror/documentation/UAFF.html>
36. Silveira, A. J. (2018). Estrategias de muestreo en simulación molecular con cuerpos rígidos: evaluación crítica y aplicación al cálculo de energía libre de solvatación, (Tesis de Doctorado en Ingeniería Química). Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. 47-66.
37. Introducción a la termodinámica estadística, (2009-2010). Termodinámica estadística: Fundamentos y sistemas de partículas independientes. Química-física avanzada, 4to curso. Departamento de Química física, 2-34.
38. Shivakumar, D., Williams, J., Wu, Y., Damm, W., Shelley, J., & Sherman, W. (2010). Prediction of absolute solvation free energies using molecular dynamics free energy perturbation and the OPLS force field. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 6(5), 1509-1519.
39. Christ, C. D., Mark, A. E., & Van Gunsteren, W. F. (2010). Basic ingredients of free energy calculations: a review. *Journal of Computational Chemistry*, 31(8), 1569-1582.
40. Sangster, J. M. (1997). Octanol-water partition coefficients: fundamentals and physical chemistry (Vol. 2), cap 1, 1-2. John Wiley & Sons.
41. Poole, S. K., & Poole, C. F. (2003). Separation methods for estimating octanol-water partition coefficients. *Journal of Chromatography*, 797(1-2), 3-19.

-
42. Pagliara, A., Reist, M., Geinoz, S., Carrupt, P. A., & Testa, B. (1999). Evaluation and prediction of drug permeation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51(12), 1347.
43. Bannan, C. C., Calabró, G., Kyu, D. Y., & Mobley, D. L. (2016). Calculating partition coefficients of small molecules in octanol/water and cyclohexane/water. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 12(8), 4015-4017.
44. Archivo disponible en: [Lennard-Jones_Radial_Distribution_Function.svg](#).
45. Mantilla, C., Suárez Mellado, I. R. I. S., Duque Jaramillo, A., & Navas, M. C. (2015). β -catenin signaling mechanisms and its role in carcinogenesis. *CES Medicina*, 29(1), 109-127.
46. Ochoa-Hernández, A. B., Juárez-Vázquez, C. I., Rosales-Reynoso, M. A., & Barros-Núñez, P. (2012). La vía de señalización Wnt- β -catenina y su relación con cáncer. *Cirugía y Cirujanos*, 80(4), 389-398
47. Takahashi-Yanaga, F., & Sasaguri, T. (2007). The Wnt/ β -catenin signaling pathway as a target in drug discovery. *Journal of Pharmacological Sciences*, 104(4), 293-302.
48. Janssens, N., Janicot, M., & Perera, T. (2006). The Wnt-dependent signaling pathways as target in oncology drug discovery. *Investigational New Drugs*, 24(4), 263-280.
49. Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Scientific World Journal*, 162750
50. Erlund, I. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutrition Research*, 24(10), 851-874.
51. Brodowska, K. M. (2017). Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research*, 7(2), 108-123.
52. Boersma, B. J., Barnes, S., Kirk, M., Wang, C. C., Smith, M., Kim, H., & Darley-Usmar, V. M. (2001). Soy isoflavonoids and cancer—metabolism at the target site. *Mutation Research*, 480-481, 121-127.

-
53. Strissel, P. L., & Strick, R. (2005). Multiple effects of bioflavonoids on gene regulation, cell proliferation and apoptosis: natural compounds move into the lime light of cancer research. *Leukemia Research*, 8(29), 859-861.
54. Rojas Bravo, M. (2018). Recubrimientos comestibles de almidón con cáscara de mango manila (*Mangifera indica* L. variedad manila) adicionados a rodajas de manzana (*Malus domestica*), (Tesis de Licenciada en Químico Farmacobiólogo), Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. 9-12
55. Kocic B, Kitic D, Brankovic S. (2013) Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk: evidence from human population studies. *Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 18 (1), 34-43.
56. Koosha, S., Alshawsh, M. A., Looi, C. Y., Seyedan, A., & Mohamed, Z. (2016). An association map on the effect of flavonoids on the signaling pathways in colorectal cancer. *International Journal of Medical Sciences*, 13(5), 374.
57. Sequeda B.R.E, & Velasco M.R. (2019). Influence of flavonoid ionization status as a pre-requirement for docking analysis. (Póster) Universidad del Papaloapan, Oaxaca, México.
58. Mutoh, M., Takahashi, M., Fukuda, K., Komatsu, H., Enya, T., Matsushima-Hibiya, Y., & Wakabayashi, K. (2000). Suppression by flavonoids of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells: structure-activity relationship. *Japanese Journal of Cancer Research*, 91(7), 686-691.
59. Rothwell, J. A., Day, A. J., & Morgan, M. R. (2005). Experimental determination of octanol– water partition coefficients of quercetin and related flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(11), 4355-4360.
60. Centro Nacional de Información Biotecnológica (2022). Resumen de compuestos de PubChem para CID 471722, mosloflavona.

-
61. Lombardo, E., Sabellico, C., Hajek, J., Staňková, V., Filipický, T., Balducci, V., ... & Incerpi, S. (2013). Protection of cells against oxidative stress by nanomolar levels of hydroxyflavones indicates a new type of intracellular antioxidant mechanism. *PloS one*, 8(4), 60796.
62. Centro Nacional de Información Biotecnológica (2022). Resumen de compuestos de PubChem para CID 246330, dihidrofisetina.
63. Lee, H. S., Jung, J. I., Kim, K. H., Park, S. J., & Kim, E. J. (2020). *Rhus verniciflua* Stokes extract suppresses migration and invasion in human gastric adenocarcinoma AGS cells. *Nutrition Research and Practice*, 14(5), 463-477.
64. Jang, I. S., Park, J. W., Jo, E. B., Cho, C. K., Lee, Y. W., Yoo, H. S., & Choi, J. S. (2016). Growth inhibitory and apoptosis-inducing effects of allergen-free *Rhus verniciflua* Stokes extract on A549 human lung cancer cells. *Oncology Reports*, 36(5), 3037-3043.
65. Software disponible en: <https://atb.uq.edu.au/>
66. Aravena S. C. (2012). Densidad del agua entre 0° y 100° C. https://www.ugr.es/~elenasb/teaching/densidadtemperatura_agua_tabla