

## Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica

Volumen  
Volume 25

Número  
Number 1

Marzo  
March 2004

*Artículo:*

Simulación de los mínimos de interacción  
de cafeína con las bases de los ácidos  
nucleicos y sus rutas de transición

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica, AC

Otras secciones de  
este sitio:

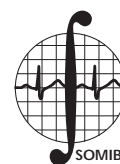
- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



## *Simulación de los mínimos de interacción de cafeína con las bases de los ácidos nucleicos y sus rutas de transición*

A. Deriabina,\* A. Cruz,\* E. González,\* T.I. Grokhlina,\*\* V.I. Poltev\*

\* Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas, BUAP, Av. San Claudio y Río Verde, Ciudad Universitaria, San Manuel, C.P. 72570, Puebla Pue. México.

\*\* Instituto de Problemas Matemáticos en Biología, Academia de Ciencias de Rusia, Pushino, Región de Moscú, 142290 Rusia.

Correspondencia:

A. Deriabina

E-mail: aderv@yahoo.com, Tel.: 222 229 5500, Ext. 7580, Fax 222 229 5636

### **RESUMEN**

La cafeína influye en un amplio conjunto de procesos biológicos. Para explicar los mecanismos moleculares de esta influencia realizamos cálculos de la energía de interacción de cafeína con fragmentos de los ácidos nucleicos por los métodos de la mecánica molecular. Los cálculos revelan tres tipos de arreglos de mínimos de energía de interacción entre cafeína y las bases (pares de bases) del ADN. Además de las conocidas posiciones mutuas de apilamiento (stacking), se encontraron otros dos tipos de arreglos; planos y perpendiculares. Estos dos arreglos son posibles para monómeros de ácidos nucleicos individuales y dúplex de ADN. Además se encontraron las rutas de transición entre los mínimos locales de interacción CAF-base. Los cálculos sugieren una posible influencia de la cafeína en la interacción del ADN con otras moléculas biológicamente activas, a través de la formación de complejos con pares de bases y ligandos.

### **Palabras clave:**

*Ácidos nucleicos, cafeína, interacciones intermoleculares, mecánica molecular.*

### **ABSTRACT**

Caffeine has an influence on an extended set of biological processes. To explain molecular mechanisms of this influence, we are performing calculations of the interaction energy of caffeine molecule with nucleic acid fragments via molecular mechanics methods. The calculations reveal three types of mutual caffeine-base and caffeine-basepair arrangements corresponding to the energy minima. Besides well known stacking arrangements, two other types of mutual positions of molecules in minima have been found; corresponding to planar and perpendicular arrangements with caffeine-base hydrogen bond formation. They are possible for both nucleic acid monomers and DNA duplexes. The calculations suggest possible influence of caffeine on DNA interactions with biologically active molecules via complex formation with basepairs and ligands.

### **Key Words:**

*Nucleic acids, Caffeine, Intermolecular interactions, Molecular mechanics.*

## INTRODUCCIÓN

La cafeína (CAF) es un constituyente distinguido de bebidas como: el café, té, chocolate y refrescos de cola, es una de las sustancias biológicamente activas más importantes y de mayor consumo en el mundo<sup>1</sup>, tan sólo en México su nivel de consumo promedio alcanza los 200 mg diarios por adulto. Dentro de sus principales efectos sobre el organismo destacan, la estimulación del sistema central nervioso<sup>2</sup> y la influencia en la presión sanguínea<sup>3</sup>. Otro aspecto de su acción biológica, no conocido tan ampliamente como los anteriores, es su influencia sobre procesos biológicos a nivel molecular, en particular sobre el funcionamiento del ADN. Por ejemplo, se ha visto que la CAF es capaz de reducir la toxicidad de un típico intercalador de ADN como es el ethidium bromide<sup>4,5</sup>, o la eficacia de algunas drogas aromáticas anti-cáncer (doxorubicina y sus análogos, mitoxantrona, ellipticina, etc.)<sup>6-8</sup>. Por otro lado, reportes recientes indican que la aplicación de cafeína en ratones expuestos a radiación ultravioleta provoca la disminución de la carcinogénesis, contribuyendo al incremento de la apoptosis en las células malignas, sin aumento en las células normales<sup>9</sup>. Esta propiedad selectiva de la cafeína respecto a las células tumorales muestra su gran potencial para futuros tratamientos anti-cáncer. Como otro ejemplo de la importancia de la presencia de la CAF en procesos esenciales, se tiene la evidencia sobre la inhibición de la reparación del ADN por la influencia de la CAF<sup>10-12</sup>.

Así, varios aspectos de la actividad biológica de la CAF se refieren a las interacciones con los ácidos nucleicos. Existen datos que demuestran que la CAF afecta de cierta manera la unión de las drogas aromáticas con el ADN<sup>13-15</sup>, atribuyendo tal influencia en parte a la competencia que se establece entre estas drogas y la CAF por los sitios de unión con el ADN, y en parte a la formación de complejos CAF-ligandos, limitando así, la posibilidad de la droga a acoplarse con el ADN<sup>14,15</sup>.

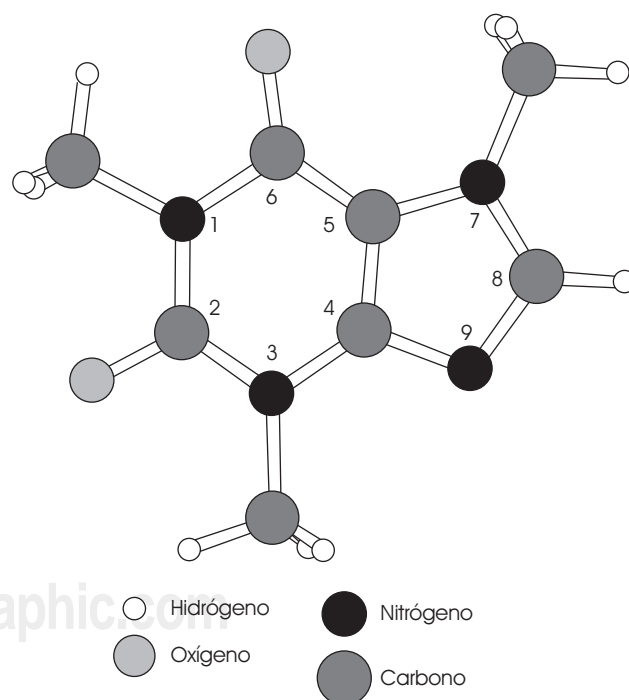
Todo lo anterior muestra la importancia del estudio de la formación de complejos de CAF con los componentes de los ácidos nucleicos y con sustancias biológicamente activas, enfocado al aspecto molecular de los procesos en ADN.

La cafeína es un derivado metilado de la xantina (1, 3, 7-trimetilxantina). El hecho de que existan tres aceptores de enlaces de hidrógeno (átomos O2, O6 y N9), pero ningún grupo donador de protones en la molécula (Figura 1) la imposibilita

a formar algún tipo de complejo que contenga dos enlaces de hidrógeno con otra molécula de cafeína o con alguna de las bases del ADN.

En este trabajo se investigó la formación de todos los tipos de complejos posibles, correspondientes a los mínimos de la energía de interacción entre la CAF y las bases de los ácidos nucleicos o pares de bases. Datos sobre cálculos similares para este tipo de sistemas no existen en la literatura.

Para el cálculo de la energía de interacción y la búsqueda de los mínimos se utilizó el método de mecánica molecular con un potencial semi-empírico, diseñado especialmente para ácidos nucleicos<sup>16</sup>. Se investigó otro aspecto importante de la acción biológica de la cafeína, como son, las transiciones entre los diferentes tipos de mínimos, ya que cualquier proceso genético implica movimiento y reorganización de las moléculas involucradas en el proceso, y al igual que las bases, pueden tomar diferentes posiciones mutuas dentro de éstas y pueden estar lejanas de los mínimos locales de la energía, al respecto se consideraron las rutas de transición entre las diferentes posiciones mutuas de CAF-base. Donde las transiciones más probables son aquellas que se realizan a través de barreras de potencial mínimo.



**Figura 1.** La estructura y el orden de numeración de los átomos de la molécula de la cafeína.

### MÉTODO DE CÁLCULO

Para los cálculos de la energía de interacción en los sistemas CAF-CAF, CAF-base y CAF-par de bases, se usó el método de la mecánica molecular (MM). Las funciones de potencial empleadas fueron recientemente refinadas para estar en concordancia con todos los datos experimentales existentes y resultados con los métodos más rigurosos de la mecánica cuántica, para sistemas de referencia<sup>17</sup>.

La geometría de la molécula de la cafeína nos fue proporcionada por el grupo de Leshinskiy con cálculos *ab initio*, usando un conjunto estándar de bases 6-31G(d,p) en el segundo orden de la teoría de perturbaciones de Moller-Plesset (MP2). En colaboración con el mismo grupo se realizó una evaluación de los máximos cambios de la geometría del anillo de las bases nitrogenadas y la cafeína en diferentes configuraciones, los resultados muestran que los cambios en la geometría son insignificantes, así como las variaciones de la energía relacionadas con estos cambios<sup>18</sup>. Estos resultados justifican el uso de la geometría fija de las bases y cafeína en los complejos, durante los cálculos de la energía.

Para evitar formación de enlaces de hidrógeno en los átomos que participan en el enlace glicosil con la cadena azúcar-fosfato, usamos las moléculas metiladas: 1-metilpirimidinas y 9-metilpurinas, para no considerar en los cálculos las conformaciones que no podrían formarse en un sistema real, teniendo entonces estructuras más parecidas a las bases dentro de los polinucleótidos.

La energía de interacción entre dos moléculas se calcula sumando las interacciones por pares de los átomos que constituyen cada una de las moléculas. Cada interacción átomo-átomo, como es común en cálculos de MM, consiste de un término de Coulomb y un término de Lennard-Jones 6-12 (ec. 1). Para las contribuciones de los átomos de hidrógeno capaces de formar enlaces-H el término 6-12 es sustituido por un término 10-12 (ec. 2)

$$E_{ij} = e_i e_j / r_{ij} - A_{ij} / r_{ij}^6 + B_{ij} / r_{ij}^{12} \quad (1)$$

$$E_{ij} = e_i e_j / r_{ij} - A_{ij}^{(10)} / r_{ij}^{10} + B_{ij}^{(10)} / r_{ij}^{12} \quad (2)$$

En estas ecuaciones;  $r_{ij}$  es la distancia entre los átomos  $i$  y  $j$ ;  $e_i, e_j$  son las cargas en los átomos  $i$  y  $j$  (calculadas por los métodos semiempíricos de

química cuántica para reproducir los momentos dipolares experimentales). Los coeficientes  $A_{ij}$ ,  $B_{ij}$ ,  $A_{ij}^{(10)}$  y  $B_{ij}^{(10)}$  son parámetros especificados para cada tipo de átomo.

La energía es una función de 6 variables, correspondiente al desplazamiento de una molécula con respecto a otra a lo largo de los ejes "x", "y", "z", y a los ángulos de rotaciones alrededor de estos tres ejes. La presencia del grupo metilo en las bases hace necesaria la consideración de la rotación del grupo alrededor del enlace que lo conecta con el anillo aromático, dicho ángulo es tratado como una coordenada adicional. En el caso de la molécula de CAF debemos tomar en cuenta los tres grupos metilo presentes.

Para englobar todos los mínimos posibles de una combinación de dos moléculas, en el espacio fase de 6 variables, se usó un algoritmo basado en un generador de números aleatorios<sup>19</sup>. Fueron minimizados en promedio  $10^4$  configuraciones iniciales aleatorias por combinación. Después se analizaron los mínimos de menor energía y los de mayor frecuencia de aparición en el proceso de cálculo, consistiendo éste en un indicador de que este mínimo es más "accesible" para el par en consideración. Para el estudio posterior de los mínimos encontrados y las rutas de transición entre ellos se usaron programas basadas en métodos de minimización convencionales.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### *Auto-asociación de las moléculas de cafeína y apilamiento cafeína-base*

Como en la mayoría de las moléculas heterocíclicas, para la CAF es característica la existencia de mínimos locales de energía correspondientes a una auto-asociación de apilamiento. Este proceso ha sido investigado por medio de diferentes técnicas experimentales<sup>15,20,23</sup> y computacionales<sup>23,24</sup>. Según los datos obtenidos por el método de resonancia magnética nuclear (RMN) en solución acuosa<sup>15,20,22</sup>, las moléculas de CAF forman pilas, que se caracterizan por una superposición notoria de los anillos aromáticos. Las distancias reportadas entre los planos de dos moléculas de CAF son de aproximadamente 3.4 Å, pero aún no ha sido propuesto un modelo molecular detallado de dichos asociados.

Siguiendo el procedimiento antes descrito encontramos que las únicas configuraciones de mínima energía posibles para dos moléculas de CAF

son posiciones de apilamiento "stacking" de una molécula sobre la otra, y que éstas pueden ser catalogadas en dos grupos: paralelas (cara-espalda) y anti-paralelas (cara-cara). Para describir el primer grupo, consideremos dos moléculas de CAF superpuestas, a continuación una de las moléculas se desplaza hacia arriba, dejando los planos de las dos moléculas paralelas, si las moléculas giran algún ángulo alrededor del eje perpendicular al plano de la molécula, se tiene una posición cara-espalda. Para llegar de esta posición a una posición cara-cara tenemos que rotar una de las moléculas 180 grados alrededor de un eje en el plano.

Se obtuvieron en total siete mínimos de apilamiento con distancias entre los planos de las moléculas de 3.37 a 3.42 Å y con valores de energía entre 10.9 y 11.9 kcal/mol. Dos de estos mínimos (los más cercanos a los datos experimentales) se muestran en la Figura 2 y en el Cuadro 1. Se observa una buena correlación cualitativa entre las distancias interprotónicas de las estructuras calculadas y los resultados NOE (Efecto Nuclear Overhauser) publicados en <sup>21</sup>. Las distancias entre el átomo H8 y los hidrógenos de C7 y entre los hidrógenos de C1 y C3 son más grandes que 6 Å, consistente con la ausencia de contactos NOE entre los núcleos en experimentos RMN 1D<sup>21</sup>.

Las distancias interprotónicas más cortas en la estructura, calculadas, corresponden a los átomos de hidrógeno de los grupos metil en la primera y séptima posición del anillo, que se relaciona con los picos más intensos de NOE en el experimento RMN<sup>21</sup>.

Como los arreglos CAF-CAF apilados tienen energías bastante similares, uno podría esperar que en solución acuosa, habría una superposición

de mínimos bastante diferentes. Las configuraciones más probables son seleccionadas por sus interacciones con los alrededores de agua.

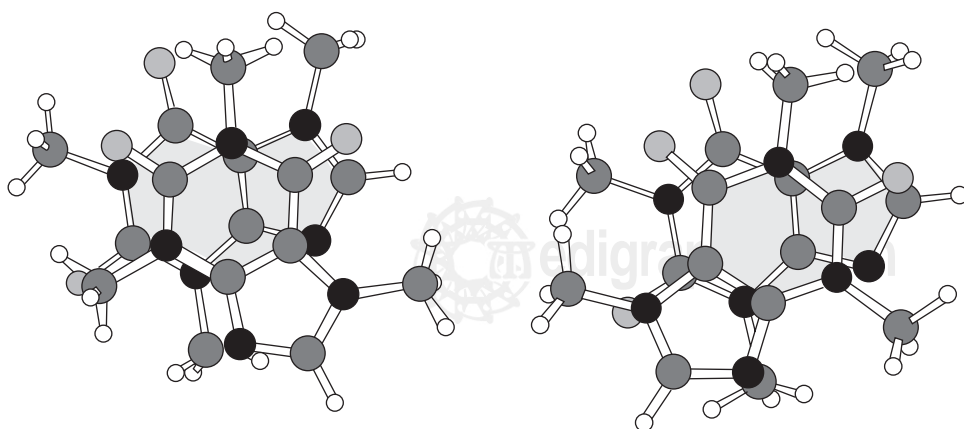
Existen diversos mínimos de apilamiento para las interacciones de CAF con cada una de las bases del ADN. Estos mínimos son semejantes a los mínimos de energía de interacción entre dos moléculas de cafeína y tienen energías que van de -9.5 (para timina) a -13.1 (para guanina) kcal/mol. En la Figura 3 presentamos los mínimos más energéticos con configuración paralela, las características energéticas paralela y antiparalela se presentan en el Cuadro 2.

Asociación de cafeína con las bases de los ácidos nucleicos en el plano. Mínimos de energía con un enlace de hidrógeno: N-H...N o N-H...O

Existen varios mínimos de este tipo, para cada base del ADN que se forman con todas las combinaciones de los átomos aceptores de enlaces-H de la cafeína con los hidrógenos de las bases capaces de formar dichos enlaces.

En la mayoría de los casos en estos mínimos, se halla un contacto bastante estrecho entre un grupo metil de la CAF y un átomo de la base cargado negativamente. Presentamos sólo los mínimos más profundos para cada arreglo plano de cafeína-base. Los valores de la energía de interacción y los átomos implicados en la formación de enlaces-H se encuentran en el Cuadro 3 y los mínimos son representados en la Figura 4.

Para las interacciones entre cafeína y guanina (Gua), CAF-Gua se encontraron mínimos con enlaces-H bifurcados, esto ocurre cuando se forman dos enlaces-H con el mismo átomo aceptor. La molécula de guanina contiene dos grupos donadores de enlaces-H (N1-H y N2-H21) bastante cer-



**Figura 2.** Dos mínimos locales de energía de las interacciones CAF-CAF, arreglos de apilamiento "stacking" cara-espalda (izquierda) y cara-cara (derecha).

**Cuadro 1.** Valores de la energía de interacción, distancias y ángulos entre los planos de las moléculas, para dos mínimos locales de energía de arreglos apilados CAF-CAF.

Arreglo	E (kcal/mol)	Distancias interplanares (Å)	Ángulos interplanares (°)
Cara-espalda	-11.1	3.40	3.1
Cara-cara	-11.1	3.42	0.6

canos uno con el otro, que permite que el mínimo aparezca tanto en bases naturales como en modificadas. En la Figura 4 mostramos un mínimo de este tipo (mínimo d).

Los mínimos listados en el Cuadro 3 y Figura 4 corresponden a interacciones de cafeína con los hidrógenos del anillo de la base que también puede estar involucrado en el apareamiento de las bases complementarias. Entonces estos arreglos de cafeína-base sólo son posibles para bases separadas o para fragmentos de ADN de una sola cadena. Además, es prácticamente imposible observar experimentalmente estos mínimos en sistemas modelo simples (como soluciones de mez-

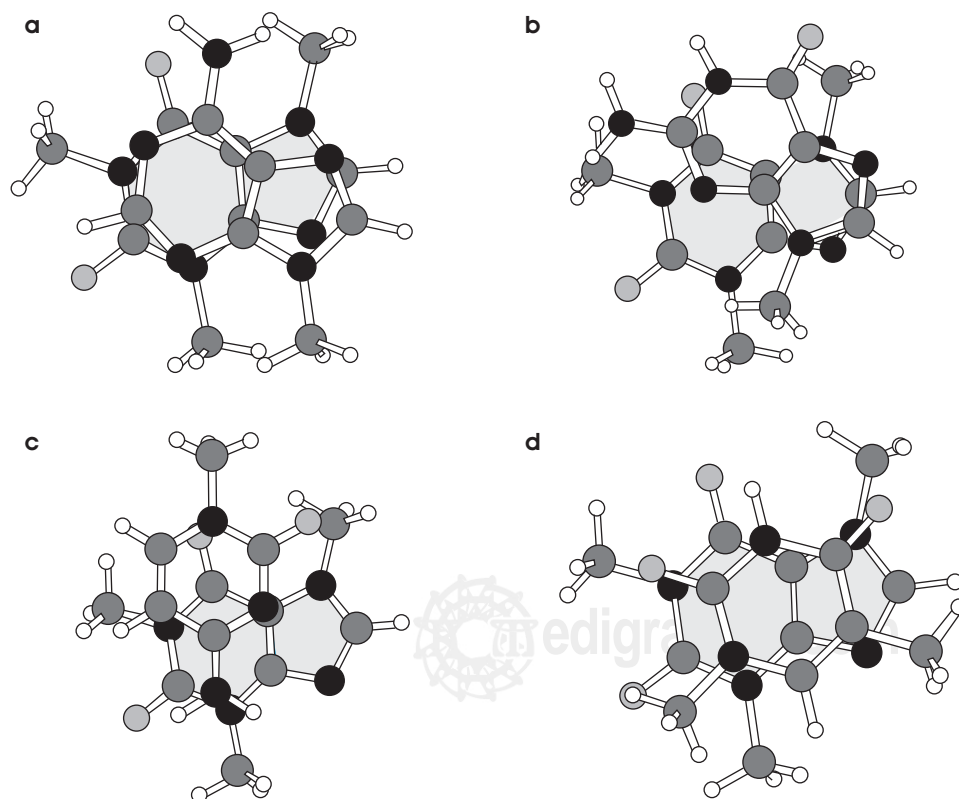
**Cuadro 2.** Valores de la energía de interacción (kcal/mol) de los mínimos más profundos, de arreglos apilados CAF-base.

Bases	Ade	Thy	Gua	Cyt
E (cara-espalda)	-10.5	-9.5	-13.1	-11.4
E (cara-cara)	-10.8	-9.6	-13.1	-10.8

cla de cafeína y bases) debido a que hay otras posiciones más favorables correspondientes a los mínimos de los otros tipos de interacción (mínimos de apilamiento y perpendiculares). Sin embargo, arreglos similares a los considerados en esta sección son posibles para sistemas más complejos, tales como fragmentos de ADN y sus complejos con ligandos intercalados.

#### *Mínimos en arreglos perpendiculares; cafeína-base*

Estos mínimos se caracterizan por el ángulo entre los planos de las moléculas que varía entre 60 y 100 grados, la mayoría de éstos mantienen el ángulo cercano a 90 grados. Es característi-



**Figura 3.** Mínimos de energía para arreglos casi perpendiculares de CAF-base: a, b: adenina, c, d: guanina, e, f: citosina, g, h: timina.

**Cuadro 3.** Valores de la energía de interacción de algunos mínimos locales, de arreglos planos CAF-base. Se enumeran los átomos de CAF y de las bases involucradas en los enlaces-H.

Bases	Ade	Thy	Gua	Cyt
Átomos con enlaces-H	N9 – H61	N9 – H3	O2 – H1, H21	O6 – H41
E (kcal/mol)	-8.0	-9.2	-11.6	-9.2

co, que la energía de estos mínimos es más favorable, de la que tienen los mínimos planos, hasta en casos donde el átomo aceptor de enlace H de la cafeína y el átomo donador de la base es el mismo, por ejemplo N9-H62 para el caso de la adenina, (mínimo "a" en la Figura 4 y mínimo "a" en la Figura 5). Para la guanina el mínimo con cafeína se forma con enlaces-H bifurcados entre los pares de hidrógenos vecinos, H1 y H21 y los aceptores de enlaces-H de la CAF. Todos los otros mínimos son estabilizados por un solo enlace-H, prácticamente lineal. Los resultados cuantitativos se presentan para cada una de las bases de ADN en el Cuadro 4 y se representan en la Figura 5. Creemos que los mínimos de este tipo pueden ser encontrados en experimentos de RMN en soluciones de mezclas de CAF y bases de ácidos nucleicos, hasta el momento no existe evidencia que compruebe nuestra proposición.

Considerando varias concentraciones relativas de CAF-base y usando los resultados de los cálculos de mecánica molecular sería posible caracte-

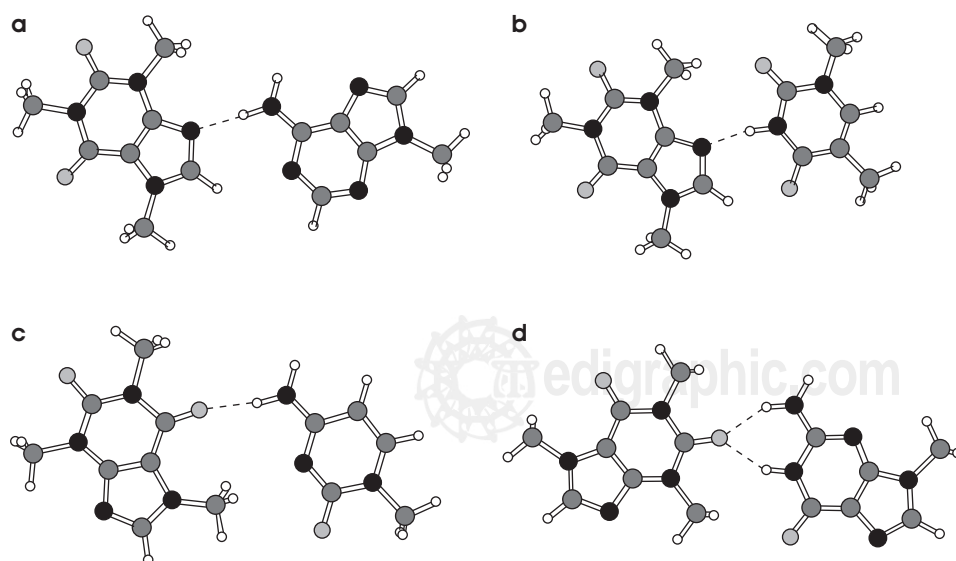
rizar más arreglos favorables de CAF-base en ambiente no-polar, considerando éstos como un modelo de interacciones de CAF con las bases de ADN en una célula.

#### *Rutas de transición entre diferentes mínimos de energía de interacción CAF-bases*

Para la comprensión de cómo interacciona la cafeína con los ácidos nucleicos, necesitamos conocer, no sólo las posiciones mutuas de mínima energía, sino también las posibles rutas de transición entre ellas. En este sentido realizamos un seguimiento de las rutas de transición entre algunos de los mínimos locales de interacción entre la cafeína y las bases de los ácidos nucleicos, el procedimiento fue similar al que se hace en las bases de los ácidos nucleicos.

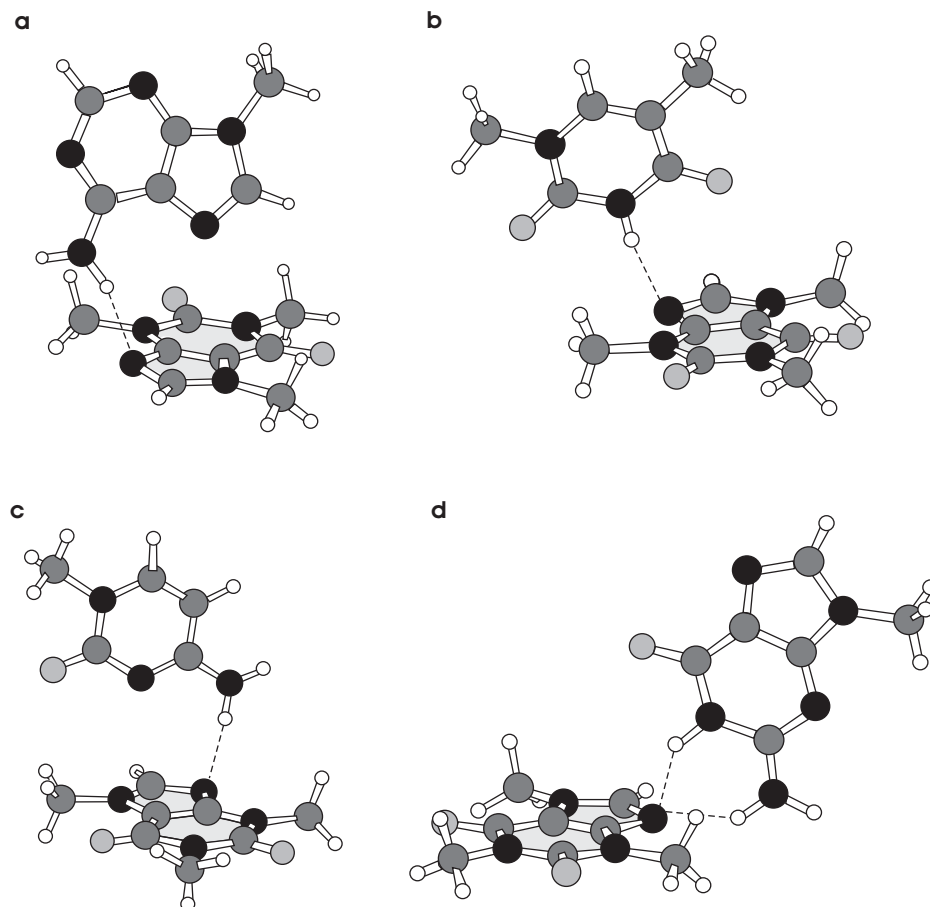
Muchas de las posiciones mutuas de arreglos que no son mínimos locales de CAF-bases tienen transiciones sin barreras asociados a planos con formación de enlaces de hidrógeno.

Al investigar detalladamente las rutas se encontró que generalmente cuando se da una transición entre un mínimo en el plano a un mínimo de apilamiento, ésta se realiza a través de estados intermedios que implican un mínimo perpendicular. Como un ejemplo mostramos en la Figura 6 la secuencia de los mínimos en esta ruta de transición, partiendo del mínimos plano CAF-Adenina (Figura 6a) al mínimo apilado CAF-Adenina (Figura 6c). En las Figuras 7 y 8 se presentan la dependencia con la energía de una de las coordenadas (coordenada "z") y de uno de los ángulos



**Figura 4.** Algunos arreglos mutuos planos de cafeína y las bases de los ácidos nucleicos en los mínimos locales de energía de interacción. a: CAF-Adenina, b: CAF-Timina, c: CAF-Citosina y d: CAF-Guanina.





**Figura 5.** Ejemplos de mínimos de energía para arreglos aproximadamente perpendiculares de cafeína y base, a: CAF-Adenina, b: CAF-Thimina, c: CAF-Citosina y d: CAF-Guanina.

( $\phi$ , ángulo de rotación alrededor de eje  $y$ ) respectivamente. En los cálculos se consideran las seis coordenadas, aquí sólo se presentan dos.

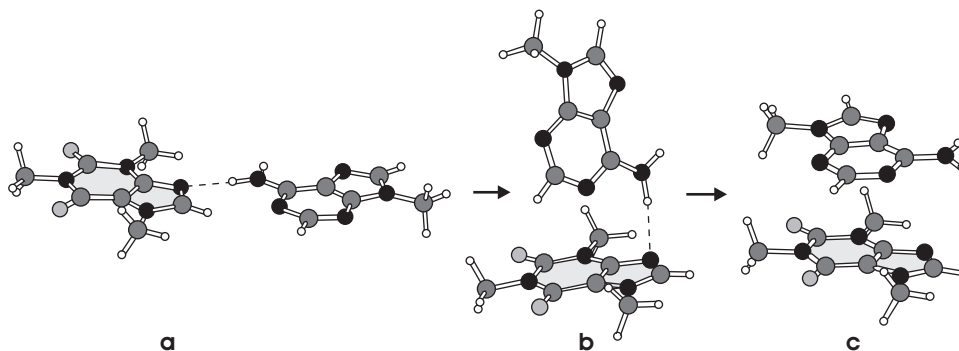
De los gráficos podemos observar que la transición del mínimo plano (Figura 6a) pasa prácticamente sin barrera a un mínimo perpendicular (Figura 6b), conservando el enlace de hidrógeno formado entre los átomos H61 (adenina) y N9 (cafeína), este cambio se realiza con el desplazamiento de la molécula en "z" en aproximadamente 4Å y con una rotación respecto a eje "y" en aproximadamente 100°. El hecho de que la barrera energética en esta etapa de la transición sea imperceptible y válido para casi todos los mínimos planos, nos lleva a concluir que en un sistema real, un pequeño impulso provocaría que un mínimo plano transite a un mínimo perpendicular sin romper el enlace-H entre la base y CAF. Sería de interés considerar las interacciones de los diferentes tipos de mínimos con agua, para observar si la transición se mantiene o si el agua favorece a los mínimos planos (investigación en proceso).

La segunda etapa de la transición, lleva del mínimo perpendicular (Figura 6a) al mínimo de apilamiento que posee una energía de -9.4 kcal/mol (Figura 6c). Esta transición se realiza a través de una barrera de potencial que corresponde a la energía de -8.3 kcal/mol, el desplazamiento total en "z" es de aproximadamente 3.4 Å y el ángulo alcanza el valor de 180°, lo que indica que las moléculas se acomodaron en una posición anti-paralela.

**Cuadro 4.** Valores de la energía de interacción y ángulos entre los planos de las moléculas para algunos arreglos de CAF-base en posiciones aproximadamente perpendiculares.

Bases	Ade	Thy	Gua	Cyt
Átomos con enlaces-H	O6-H61	O2-H3	O6-H1, H21	O6-H41
Ángulo (°)	69.8	77.4	87.1	89.9
E (kcal/mol)	-10.7	-9.7	-14.2	-12.0





**Figura 6.** Ruta de transición entre los mínimos planos y apilados del arreglo CAF-base. La transición se realiza a través de un mínimo perpendicular.

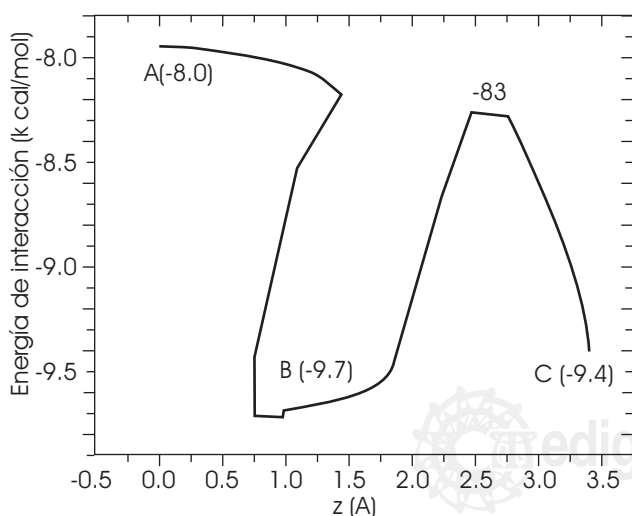
**Posibles patrones de formación de complejos cafeína-ADN en el surco mayor y surco menor**

Los tres tipos de mínimos considerados en las secciones previas (planos, apilados y perpendiculares), también son posibles para las interacciones entre cafeína y los pares de bases complementarios y pares incorrectos. Los mínimos más profundos corresponden al apilamiento de cafeína sobre (o bajo) pares de bases, sin embargo estos arreglos de CAF-pares en ADN, implican la intercalación de CAF en la doble hélice y para ésta se requiere un cambio sustancial en la doble espiral que lleva a un debilitamiento del apilamiento de los pares de bases vecinos. Estos cambios son posibles cuando la intercalación se da con moléculas que contienen tres o cuatro anillos heterocíclicos (por ejemplo

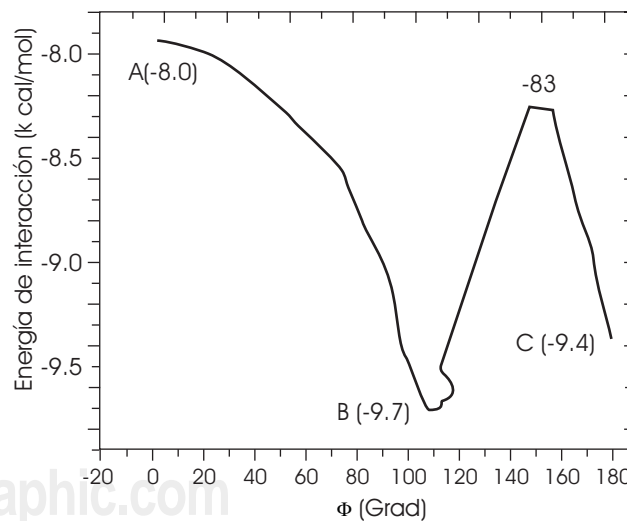
la parte heterocíclica de la actinomicina D), estos arreglos exhiben dos o tres veces más energía que la energía de interacción del complejo CAF-par.

Los mínimos más interesantes son aquellos que corresponden a arreglos de CAF-pares de bases aproximadamente planos o perpendiculares. El par de bases Ade:Thy tiene sólo un hidrógeno H62 capaz de formar un enlace-H con CAF. El mayor mínimo en valor absoluto corresponde a un arreglo aproximadamente perpendicular de CAF-Ade:Thy, con la formación de un enlace-H en N9...H62-N2 y tiene una energía de  $-10.6$  kcal/mol. Estructuras cercanas a estas posiciones del mínimo se pueden ver en muchas conformaciones de dúplex de ADN-B.

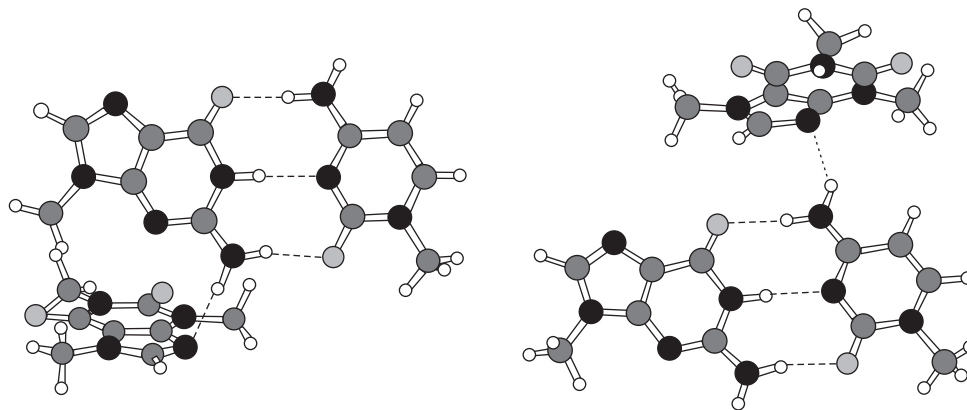
En cambio, el par de bases Gua:Cyt tiene dos hidrógenos capaces de formar enlaces-H con



**Figura 7.** Dependencia de la energía de interacción y el desplazamiento a lo largo de la coordenada "z" para el arreglo CAF-Adenina.



**Figura 8.** Dependencia de la energía de interacción y el ángulo de rotación alrededor de eje "y" ( $\phi$ ), para el arreglo CAF-Adenina. Los valores entre paréntesis corresponden a las energías de los mínimos y a las barreras de transición, en kcal/mol.



**Figura 9.** Dos mínimos locales de energía de interacción en sus posiciones mutuas perpendiculares para cafeína y el par Guanina:Citosina. Por claridad, los pares de bases están algo inclinados con respecto a la figura plana y orientados y hacia abajo por su surco menor (derecha) y hacia arriba por surco mayor (izquierda).

CAF; H42 de citosina y H22 de guanina. Para el arreglo de CAF con el primer hidrógeno, la molécula de cafeína se sitúa en el surco mayor del dúplex, en cambio, acoplándose con el segundo hidrógeno la cafeína permanece en el surco menor. En la Figura 9 presentamos dos de los mínimos encontrados con mayor energía (en valor absoluto), enlazados a la CAF a través de hidrógenos de la guanina, H22 (mínimo a) y de la citosina H42 (mínimo b), siendo las energías de estos mínimos -11.5 y -11.2 kcal/mol respectivamente.

La formación de un enlace de hidrógeno entre CAF y H42 de Cyt se encuentra en muchas conformaciones de dúplex y secuencias nucleicas, mientras que la unión con guanina sólo es posible para determinadas conformaciones de secuencias definidas.

### CONCLUSIONES

Encontramos tres tipos de mínimos de energía de interacción en complejos de CAF, las bases y pares de bases de los ácidos nucleicos. El primer tipo corresponde al de apilamiento o arreglo aproximadamente paralelo de los anillos aromáticos de las moléculas y parecido al mínimo de apilamiento base-base. El segundo tipo de mínimos se refiere a la posición aproximada en el plano de las dos moléculas aromáticas. Estos arreglos de mínima energía son estabilizados por enlaces de hidrógeno entre uno de los aceptores de enlaces-H de la cafeína (O2, O6, N9) y un grupo donador de enlaces-H de la base. El otro tipo de mínimos corresponde a un arreglo esencialmente no-plano, con una posición mutua de los anillos aromáticos de las dos moléculas aproximadamente perpendicular. Los últimos dos tipos de mínimos

pueden deberse a la interacción de la cafeína con las bases de las unidades monoméricas del ADN y con pares de bases en dúplex de ADN no distorsionados. Para las posiciones mutuas de arreglos CAF-base, los mínimos del primer tipo (planos) tienen transiciones a mínimos apilados que pasan a través de mínimos perpendiculares cruzando barreras de transición pequeñas (para el caso CAF-adenina la barrera es de 1.4 kcal/mol) considerando a estos mínimos bastante amplios y suaves.

### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo financiero a través del proyecto 41885E.

### REFERENCIAS

1. Brice CF, Smith AP. *Int J Food Sci Nutr* 2002; 53: 55-64.
2. Brauer LH, Buican B, De Wit H. *Behav Pharmacol* 2002; 5: 111-118.
3. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 831-839.
4. Hixon SC, Yielding KL. *Mutat Res* 1976; 34: 195-200.
5. Wolf K, Kaudewitz F. *Mol Gen Genet* 1976; 146: 89-93.
6. Eberhard C, Herrmann RL. *J Bacteriol* 1972; 112: 224-230.
7. Selby CP, Sancar A. *Biochemistry* 1991; 30: 3841-3849.
8. Traganos F, Kapuscinsky J, Darzynkiewicz Z. *Cancer Res* 1991; 51: 3682-3689.
9. Lu YP, Lou YR, Xie JG, Peng QY, Liao J, Yang CS, Huang MT, Conney AH. *PNAS* 2002; 99(19): 12455-12460.
10. Selby CP, Sancar A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3522-3525.
11. Tempel K, von Zallinger CZ. *Naturforsch* 1997; 52: 466-474.
12. Piosik J, Zdunek M, Kapuscinski J. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 635-646.
13. Larsen RW, Jasuja R, Hetzler RK, Muraoka PT, Andrada VG, Jameson DM. *Biophys J* 1996; 70: 443-452.

14. Davies DB, Veselkov DA, Evstigneev MP, Veselkov AN. *J Chem Soc Perk Trans* 2001; 2: 61-67.
15. Davies DB, Veselkov DA, Djimant LN, Veselkov AN. *Eur Biophys J* 2001; 30: 354-366.
16. Poltev VI, Shulyupina NV. *J Biomol Struct Dyn* 1986; 4: 739-765.
17. Poltev VI, Deriabina AS, Gonzalez E, Grokhlina TI. *Biophysics* 2002; 47: 996-1004.
18. Poltev et al. Artículo en preparación.
19. Bratley P, Fox BL, Schrage LE. *A guide to simulation*. Springer-Verlag New York, N.Y. 2nd ed. 1987.
20. Kan LS, Borer PhN, Cheng DM, Ts'o P. *Biopolymers* 1980; 19: 1641-1654.
21. Fritzsche H, Petri I, Schutz H, Weller K, Sedmera R, Lang H. *Biophysical Chem* 1980; 11: 109-119.
22. Fritzsche H, Lang H, Sprinz H, Pohle W. *Biophysical Chem* 1980; 11: 121-131.
23. Falk M, Chew W, Walter JA, Kwiatkowski W, Barclay KD, Klassen GA. *Can J. Chem* 1998; 76: 48-56.
24. Danilov VI, Slyusarchuk ON, Poltev VI, Alderfer JL, Wollman RM, Brickmann JA, Lautenschlager P. *J Biomol Struct Dyn* 1992; 9: 1239-1252.